

# ANTIOQUIA MEDICA

VOL. 17 Nros. 7-8 1967 — ANTIOQUIA MEDICA — MEDELLIN-COLOMBIA

Organo de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia y de la Academia de Medicina de Medellín — Continuación del "Boletín Clínico" y de "Anales de la Academia de Medicina". Licencia N° 000957 del Ministerio de Gobierno. Tarifa Postal reducida, licencia N° 28 de la Administración Postal Nacional.

Dr. Benjamín Mejía Cálad  
Decano de la Facultad

Miguel Múnera Palacio  
Presidente de la Academia

## EDITOR :

Alberto Robledo Clavijo

## CONSEJO DE REDACCION:

Dr. Hernán Vélez A.

Dr. Iván Jiménez

Dr. Alfredo Correa Henao

Dr. Oscar Duque H.

Dr. William Rojas M.

Dr. César Bravo R.

Dr. David Botero R.

Srta. Melva Aristizábal

Dr. Juan Antonio Montoya O.

Margarita Hernández B., Administradora

## CONTENIDO:

Carta al lector .....	615
El diagnóstico de las ictericias por la reacción de Jirgl Katzutaro <i>Dres. Gustavo Molina R. y Arturo Pineda G.</i> .....	617
Enfiseuma pulmonar unilateral por hipoplasia de la arteria pulmonar o síndrome de MacLeod. Presentación de un caso. <i>Dr. Humberto Hernández Sáenz</i> .....	627
Embolismo Pulmonar. Revisión de la Fisiopatología y de algunos aspectos etiológicos y clínicos. <i>Dres. Gerardo Cadavid y Jorge Restrepo</i> .....	635
Estimulación eléctrica de órganos. Revisión bibliográfica. <i>Dr. Ignacio Escobar Mejía</i> .....	649
Anemia de Fanconi en adultos. Presentación de un caso. <i>Dres. Iván Molina V. y Roberto López R.</i> .....	657
Función renal en pacientes anémicos. <i>Dres. Oscar Lema, Edgar Sanclemente, Alvaro Toro y Hernán Vélez</i> ....	667
Estudio sobre desnutrición infantil. Factores Socioeconómicos. <i>Srta. Luz Estrella Correa y Dres. Darío Franco, Oscar Lema y Hernán Vélez</i>	679
Síndrome nefrótico primario en adultos. <i>Dres. Jaime Borrero, Carlos Marchena y Lowell Becker</i> .....	693
Leiomiomasarcoma en mioma uterino. <i>Dr. Raúl Sánchez</i> .....	715
Epitelioma calcificante de Malherbe. Pilomatrixoma. <i>Dr. Daniel Ramelli</i> .....	723
N O T I C I A S .....	735

## CARTA AL LECTOR

Apreciado Lector:

Desde hace algún tiempo nuestra revista "ANTIOQUIA MEDICA" atraviesa una difícil situación económica, debido no sólo a la escasa colaboración de las casas fabricantes de drogas, que prefieren otro tipo de propaganda diferente al de la revista médica, sino también por los tropiezos en la consecución de un papel apropiado, que no se produce en el país y cuyo costo es elevado cuando se encuentra, ya que su importación está prohibida; las dificultades en el trabajo editorial propiamente dicho y las repetidas alzas en los portes de correo.

No obstante los costos crecientes, la Universidad de Antioquia y la Academia de Medicina han continuado el esfuerzo de publicar periódicamente la revista. Pero hoy en atención a que las dificultades de orden económico siguen en aumento, no tenemos más alternativa que apelar a la colaboración de nuestros lectores, en la seguridad de que su aprecio y estima por la revista hará posible el pequeño sacrificio que te proponemos.

El es, que a partir del próximo año costará la suscripción a la revista CINCUENTA PESOS (\$ 50.00) anuales. Este precio que es más que simbólico, pues con lo que se recaude por este aspecto, sólo se cubrirán algunos gastos forzosos de la publicación, consideramos que no guarda proporción con el costo de las suscripciones de las revistas extranjeras que alcanzan precios de tres y cuatrocientos pesos anuales.

Esperamos que aceptes esta medida que tomamos contra nuestra voluntad y con el fin exclusivo de preservar el futuro de nuestra publicación. Si así lo aprecias te rogamos el favor de llenar la tarjeta adjunta y remitirla junto con un cheque cruzado por la suma de \$ 50.00 a nuestras oficinas en el 2º piso de la Facultad de Medicina, Apartado Nacional 23-52. Teléfono 42-90-91.

EL EDITOR

## EL DIAGNOSTICO DE LAS ICTERICIAS POR LA REACCION DE JIRGL KATZUTARO

\* Dr. Gustavo Molina Restrepo

\*\* Dr. Arturo Pineda Giraldo

### INTRODUCCION

La ictericia es la manifestación de algunas de las afecciones parenquimatosas del hígado, de trastornos del árbol biliar y de exceso de pigmento por destrucción exagerada de glóbulos rojos.

La ictericia hepatocelular es de causas múltiples y todas ellas de uno u otro modo repercuten en la función diastásica y en la glicurónica que la víscera realiza para la conjugación bilirrúbinica (6) (7).

También en el riñón ocurre conjugación (11) y posiblemente y en menor escala en otros tejidos.

Las obstrucciones objeto de este trabajo tienen que ver con la bilirrúbinica conjugada, soluble o glicurónica. Esta tiene su depósito en la vesícula biliar y su salida por el colédoco hacia la luz entérica.

Una obstrucción al hacer el retroceso del flujo biliar, permite que la bilirrúbinica conjugada llegue a la circulación y aparezca en el suero (8).

\* Laboratorio Clínico del I.C.S.S. Medellín, Colombia.

\*\* Profesor Agregado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia.

La presencia de bilirrubina conjugada en el suero explica la diazotización directa en el laboratorio; la bilirrubina va acompañada de los otros componentes de la bilis, inclusive el factor Jirgl que se estudia en este trabajo.

La obstrucción persistente termina por mostrar cifras altas en el suero, no solamente de la bilirrubina conjugada sino de la bilirrubina proteica directa de origen hepatocelular (10) (11).

En el presente estudio se compara la reacción de JK, que es una floculación química, con las llamadas disproteinemias, floculaciones también, y con las fosfatasas, para establecer si es posible definir esta reacción como específica de obstrucciones biliares y dentro de éstas a las correspondientes a neoplasias compresivas.

### MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 530 pacientes pertenecientes al Hospital U. San Vicente de Paul y al Instituto Colombiano de Seguros Sociales de Medellín (ICSS) desde marzo de 1963 a agosto de 1966, de los cuales 387 presentaron ictericia y 143 anictéricos; 326 hombres y 204 mujeres, en edades variables entre 15 y 80 años de edad.

Todos fueron sometidos a los siguientes exámenes de laboratorio por métodos comunes conocidos:

Transaminasas	Wrobloewsky Francke
Fosfatasas	Bodansky
Hanger	Colorimetricamente
Kunkel	Técnica original
Timol	Mc Lagan
Bilirrubina	Malloy modificada
Jirgl-Katsutaro-Schimaoka	

Esta última reacción, es una floculación del suero sanguíneo con intervención de ácido Fosfotúngstico y coloración con fenol Cioalteau (2). Tal reacción se calificó de una a cuatro cruces según la intensidad. En muy pocos casos se practicó la electroforesis, razón por la cual ésta no aparece en los gráficos. La biopsia confirmó el diagnóstico de neoplasias y el estudio roetgenológico o la intervención quirúrgica la litiasis. Las historias de pacientes con J.K. positivo, que no mostraron ni neoplasia ni obstrucción fueron observadas y revisadas por dos años con el fin de esperar posible formación neoplásica, pero no se comprobó en ninguna.

## RESULTADOS

Se encontraron las siguientes entidades:

		Hombres	Mujeres
Hepatitis	159	111	48
Litiasis	151	69	82
Neo (cabeza de páncreas)	18	12	6
Neo (papila)	3	1	2
Sífilis	6	5	1
Parotiditis	3	2	1
Diabetes	2	1	1
Cirrosis Hep.	6	6	0
Anemia Hemolítica	2	2	0
Púrpura trombocitopénica	1	1	0
Patologías varias (control)	141	—	—
Hogdking	2	1	1

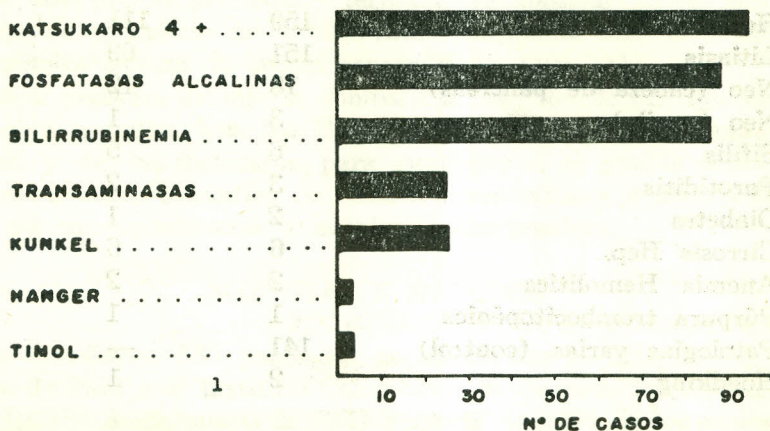
En los 141 controles, se incluyen algunas entidades mencionadas ya, comprobadas con reacción J-K y reconfirmados posteriormente con rayos X, cirugías y biopsias. También, pacientes con doble entidad como litiasis y neo de vesícula, litiasis y neo de páncreas figuran en este grupo. En dos pacientes con J-K positivos se encontraron VDRL, Wasserman y Reiter positivos. Tres pacientes anictéricos con parotiditis antes de la prueba fueron J-K positivos. Ninguno de los pacientes con diabetes, cirrosis, anemia hemolítica o púrpura trombocitopénica hicieron positiva esta reacción. En cambio, pacientes de este grupo variado y anictéricos con positividades de las disproteinemias por sospecha de hepatitis anictérica y J-K positivos, vigilados durante meses persistieron en la positividad y se ignora la causa; quedan como falsos positivos.

En las gráficas siguientes se puede apreciar la efectividad de la reacción J-K en comparación con las otras pruebas hepáticas en los diversos tipos de ictericia.

### DISCUSION DE LABORATORIO:

En este trabajo no se practicaron algunas reacciones que se han usado frecuentemente para el diagnóstico de la ictericia, por considerarlas no muy exactas como por ej.; el índice ictérico que no corresponde a la cuantitatividad bilirrubínica (10) y se interfiere con

REACCION DE KATSUKARO EN PACIENTES CON Ca DE  
PANCREAS EN RELACION CON LAS DEMAS PRUEBAS  
HEPATICAS

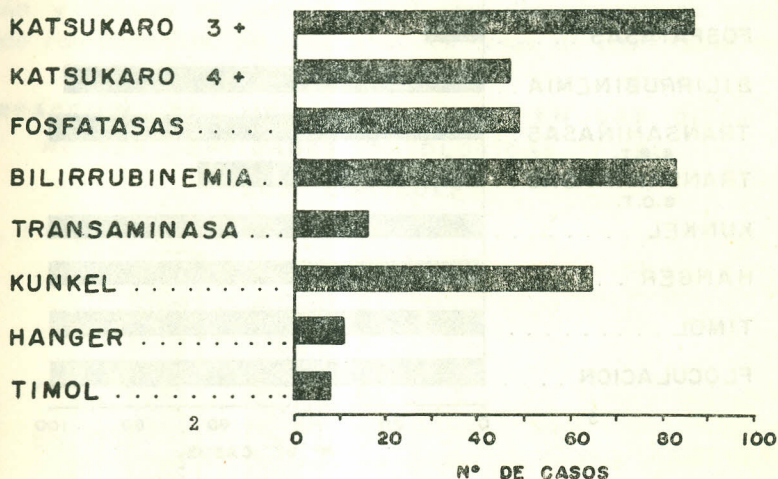


Gráfica Nº 1 - Se aprecian los diversos grados de positividad de las pruebas hepáticas en pacientes con carcinoma de páncreas, frente a otras disproteinemias con un J-K de 94% con ++++ de positividad; las fosfatasas con 88.4% de positividad superior a 12 Unidades B.

determinados regímenes alimenticios. Así mismo se conoce que el Van den Bergh solamente ofrece utilidad al técnico para decidirlo al estudio de la conjugación, pues la diazotización técnicamente (11) también ocurre con ácidos biliares, úrea y citratos solubilizadores de la bilirrubina. Este Van den Bergh no refleja la cantidad conjugada así sea llamada bilirrubina minuto. Algunas de las llamadas especialmente reacciones de precipitación globulínica (Hanger y Timol) rara vez corresponden a su indicación. El primero floclula frente a modificaciones de globulinas alfas y betas y en todas las hiperlipidemias por su alto contenido en colesterol, y hasta en situaciones ajenas a hepatopatías. El tímol de Mc Lagan debe juzgarse con criterio similar porque es precipitador de alfas y sus resultados no son concluyentes cuando en una gran hepatitis está disminuido el colesterol. Sólo quedan en pie como buenas reacciones las que miden la gamma globulina y que son conocidas como oro coloidal, sulfato de zinc (Kunkel) Takata y sulfato de cobre (Sellek). En cuanto a las fosfatasas al-

calinas, este trabajo demuestra su elevación en las obstrucciones aunque no específica de ellas; es una monoestearasa poco conocida (9) pegada a las alfas que también se manifiesta alta en los sueros de enfermos con daño de perenquima hepático, con metástasis de neoplasias prostáticas, metástasis óseas, osteopatías osteoatróficas y raquitismo, TBC y amiloidosis, que no la hacen tan específica como el J.K. La electroforesis posee actualmente algunos defectos, quizás más gran-

REACCION DE KATSUKARO EN LITIASIS CON RELACION  
A LAS DEMAS PRUEBAS HEPATICAS

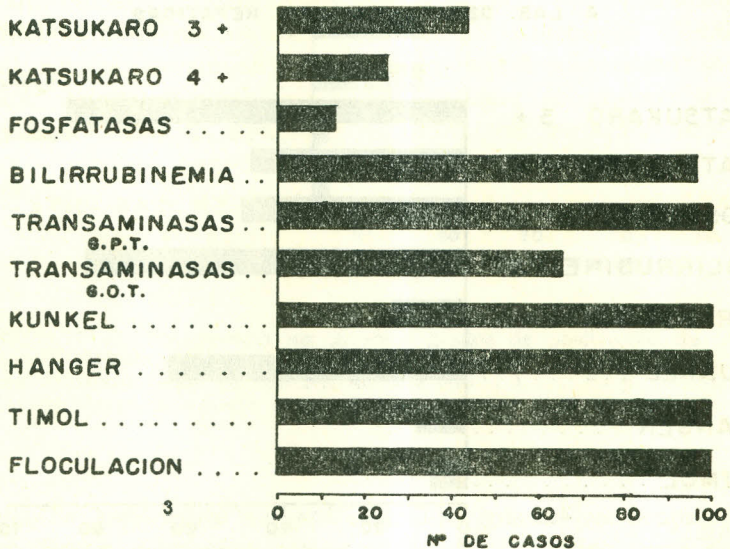


Graf. N° 2 - Paciente con litiasis y pruebas disproteinémicas: J-K +++ 86.8% y de ++++ 46.6%; las fosfatasas altas 48.8% Kuntel 64.5% y las demás floculaciones aparentemente sin modificación a pesar del evidente trastorno de la gamma-globulina.

des que los que dá la química con relación a la demostración exacta de las gammas globulinas; ya se han descrito gammas en ondas de alfas (11) (12). Las reacciones elegidas, principalmente el zinc (Kunkel) son bastante satisfactorias como medida de disproteinemia inmunológica, y en inmunología casi todo es gamma G. Sabemos que solamente dejan de ser gammas el sistema A. B. y algunos anticuerpos de salmonella. En la bilirrubina conjugada presente en el suero debido a obstrucciones es la que se aprecia en las extracciones de tipo

Eberlein si bien no es 100% completa. Esta bilirrubina mono y biglicuronídica emigra en las electroforesis paralela a la sero albúmina (11). El factor responsable del J-K se retiene paralelo con esta bilirrubina glicuronídica y su positividad se lee a las 24 horas de efectuada la reacción sérica. (3) (4).

**REACCION DE KATSUKARO EN PACIENTES CON HEPATITIS  
Y EN RELACION CON LAS OTRAS PRUEBAS  
HEPATICAS**



Graf. N° 3 - Pacientes con hepatitis: J-K en 25% de los casos, fosfatasas bajas en unidades; todas las disproteinemias como corresponden a estos casos, es decir Transaminasas (GPT) muy altas 100%, GOT 65%, floculaciones 100% positivas.

Los autores de este trabajo recomiendan ordenar esta prueba por lo sencilla, económica y por ser específica en pacientes en los cuales se sospechan neos de páncreas o de vías biliares y en casos de posible litiasis biliar, y elegir aquellas más adecuadas al diagnóstico presuntivo como son:

- 1 — Para hepatitis: Fluoculaciones de Gamma G con metales GOT, PCR, Mucoproteinas, GPT, bilirrubinas conjugadas o no.
- 2 — Para Citolisis y Necrosis: Las mismas, GPT, hierro sérico.

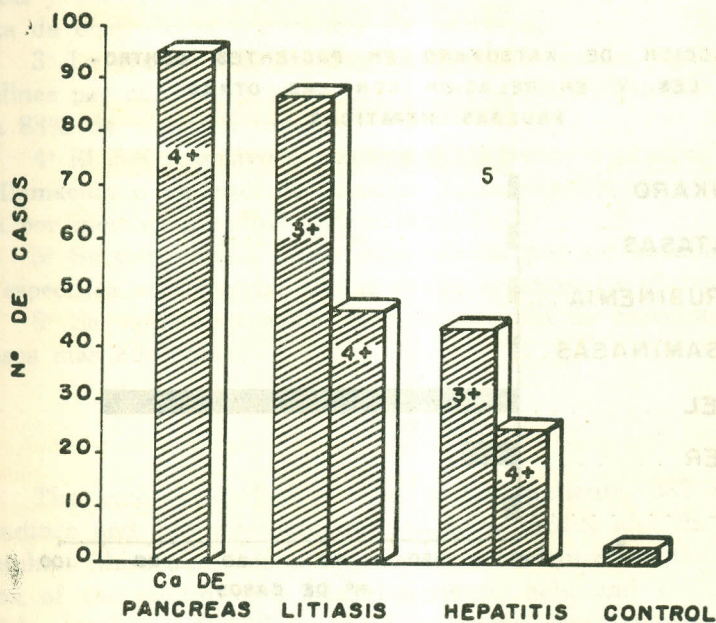


- 3 — Para aclaramiento: Hierro sérico y Bromosulfaleina.
- 4 — Para las Parenquimopatías: Electroforesis, colinesterasas, esterificación de colesterol, seroalbúmina, protrombina, proacelerina.
- 5 — Para obstrucción: JIRGL Katsutaro y Fosfatasas alcalinas.

### DISCUSION CLINICA

Los gráficos muestran el marcado predominio de la reacción J-K en ictericias obstructivas: ++++ de positividad en cáncer de cabeza de páncreas y +++ en la litiasis. Su positividad es definitiva así sea de una + solamente. Puede verse hasta en un 48% en hepatitis. Cuando es positiva y las disproteinemias negativas, afirma la obstrucción y cuando es positiva débil con disproteinemias positivas coincide con hepatitis. Se ignora en los casos de positividad persis-

#### REACCION DE JIRL KATSUKARO EN LAS DIFERENTES ENTIDADES PATOLOGICAS Y EN LOS CONTROLES



Graf. N° 4 - Patologías varias o grupo control: las reacciones más o menos normales y una falsa positividad del J-K de 3.4%, pero el zinc (kunkel) francamente positiva en el 90% de los casos.

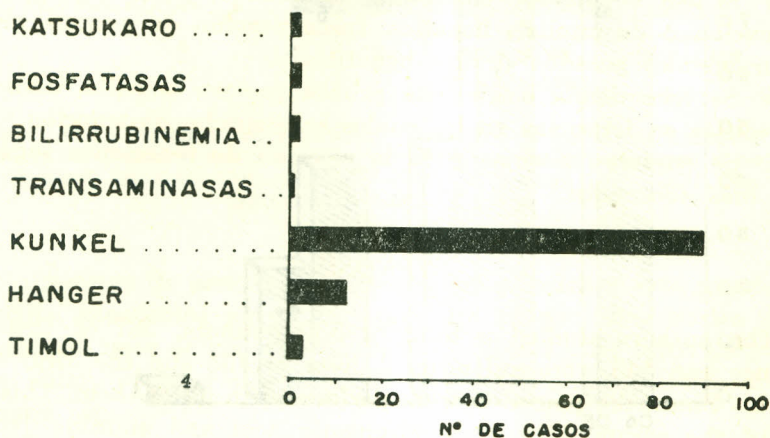
tentes sin diagnóstico presuntivo, con cual entidad se correlaciona o cual es su causa de error clínico o químico.

A la vez y ello tiene gran importancia, carece de falsos negativos, es decir, cuando hay positividad hay obstrucción. Parece que aun cuando hayan cálculos vesiculares dan un J-K negativo, cuando no hay obstrucción.

Es prueba útil en el diagnóstico de la enfermedad de Hogdkin, además de los carcinomas obstructivos de vías biliares, sean primarios, sean metastásicos (3) (2). Su importancia aumenta si se tiene en cuenta que los rayos X son insuficientes para orientar un presunto diagnóstico de neoplasias de colédoco o páncreas (5). La prueba resulta ser sencilla, práctica y económica para los pacientes.

Resultados parecidos fueron hallados por Abelardo Martínez en Colombia (14) quien recomienda estudiar más sus aplicaciones, y por Villalobos y Meeroff en Méjico y Brasil respectivamente (15-16). Dincer y Shimaoka en 96 casos encontraron 9 carcinomas metastásicos, 7 hepatomas primitivos, 8 pancreáticos y 2 de ampolla de Water (2-3-4).

REACCION DE KATSUKARO EN PACIENTES CONTROLADOS Y EN RELACION CON LAS OTRAS PRUEBAS HEPATICAS



Graf. N° 5 — La reacción J-K frente a diferentes pruebas. La Reacción proporciona un medio muy aproximado de hacer un diagnóstico diferencial en las ictericias especialmente las producidas por neos de páncreas.

Al efectuarla debe ir paralelamente acompañada de las pruebas de retención a saber: Bilirrubinas discriminadas, (proteicas y conjugadas) y fosfatasa alcalinas cuando la presunción clínica es de obstrucción.

Cuando se presume hepatitis el J-K debe ir acompañado de pruebas de inflamación (GOT, gamma globulinas y floculaciones de metales pesados) y de citolisis GPT).

Para lograr otros diagnósticos puede ir acompañada de las pruebas de aclaramiento, (bromosulfaleina y hierro sérico) (13) y de las pruebas de celulopatía (esterificación de colesterol, protrombina, proacelerina y sero-albúmina).

### CONCLUSIONES

1º El J-K es una prueba útil en el diagnóstico diferencial de Ictericia por obstrucción (96%) pues presenta pocas falsas positivas 0.6% y ninguna negativa.

2º La fuerte positividad, unida a fosfatasa alcalinas del suero altas y las pruebas disproteinémicas normales o bajas, crea la sospecha de obstrucción por cáncer de páncreas.

3º La prueba J-K positiva en cualquier grado, con fosfatasa alcalinas por encima de lo normal es índice de obstrucción por cálculos en 88% de nuestros casos.

4º El J-K negativo o positivo débil frente a pruebas positivas de inflamación o de citolisis hepática (precipitación de gamma globulina por metales pesados) indica hepatitis.

5º Se recomienda elegir esta prueba por ser sencilla, económica y específica en ictericias en las cuales se sospecha obstrucción.

6º Se sugieren normas para la elección de reacciones según los casos más adecuados.

### SYPNOSIS

The authors studied a total of 530 patients. 387 of them had jaundice and 143 were anicteric. A liver profile and the Jirgl - Kat-sutako - Shimoaka reaction were performed in all of them. This reaction of the serum with phosphotungstic acid and staining jaundice with plenol and Ciocaleau has been found useful in the diagnosis of obstructive jaundice with 96% positivity against 0.67% false positive reactions.

The authors also conclude that when there is a positive J-K. Reactions, a high level of alkaline phosphatases and there are normal or low dysproteinemic tests this means obstruction due to stones or neoplasmas of the pancreas. —Should a J-K— Reaction be negative or slightly positive in the presence of positive tests for inflammation or hepatic cytolysis (precipitation of gamma globulins by heavy metals), then a viral hepatitis is present. The authors consider it as a simple and specific test for obstructive jaundice.

#### REFERENCIAS:

- 1 JIRGL. Publicación. Ein test zur differential diagnose des verchlussikterus Klin Verch... 35: 938, 1967.
- 2 Daikos, G. Mathew, P. And Athanasiadou M. A new flocculation test for Differentiating. Lancet II, 488-489, Oct. 1959.
- 3 Winzler P. J. Devor A. W., Smith Determination And Isolation. J. Clin. Invent. 27: 609, 1958.
- 4 Shimaoka, Katuutaro, Firat J. Dincer. A Serum Flocculation test for diagnosis and... Arch. Of. Internal Med. Vol. 109 pag., 270 Janv 1962.
- 5 Fischman, Marcos. Cáncer de Vías Biliares Tribuna Médica (IX Congreso Panamericano de Gastroenterología). Bogotá, Vol. V. Enero 31 de 1966.
- 6 J. M. Bilirrubina... Mayo 25 1960. Pediatres.
- 7 Keneth. Kernicterus New England J. Med. 263 Dic. 15-1961.
- 8 NN. Ictericia Obstructiv... Am. J. MD. SC. 239. Enero 1960.
- 9 J. H. Wilkison An Introduction to diagnostic Enzimologi, 90: 105, 1965.
- 10 Cheyne Practical Clinical Biochemistry, 260: 268, 1958, Ed.
- 11 Rice Principes and Methods of Clinical Chemistre. 106, 1960, Ed.
- 12 J. Grasas Bases Fundamentales de Immunologia. Ed. Torey Barcelona 26, 1965.
- 13 Fauvert R. Pruebas F... Revue du Practicien, April 1963.
- 14 Martínez P. Abelardo. Reacción de floculación al fenol, en diagnóstico de ictericias. Temas Escogidos de Gastroenterología, Tomo VIII, Editorial Omnia, Bogotá 1964.
- 15 Villalobos J. J., Díaz G. R. Reyes L. La prueba de JIRGL en el diagnóstico diferencial de las ictericias. Rev. de Investigación Clínica. Hosp. de Enfs. de la Nutrición. México, Vol. 1: 57-61, 1963.
- 16 Meeroff, M., Giussanl, RM., Sgaglia, C. A. La Reacción de JIRGL en el diagnóstico etiológico de las ictericias. Rev. Brasileira de Gastroent. 15, 2: 47, 1963.

## ENFISEMA PULMONAR UNILATERAL POR HIPOPLASIA DE LA ARTERIA PULMONAR O SINDROME DE MAC LEOD

Presentación de un caso.

Dr. Humberto Hernández Saénz \*\*

Las anomalías del desarrollo de los vasos pulmonares se encuentran asociadas a cardiopatías congénitas y en menor proporción a malformaciones pulmonares pero también pueden presentarse independientemente. (1) La obliteración de la válvula y del tronco de la arteria pulmonar va asociada a defectos del tabique interventricular y a dextroposición de la aorta. Los pulmones pueden ser irrigados por vasos anómalos, sobre todo bronquiales, pero también por la arteria subclavia y tiroidea.

La radiografía se caracteriza por ausencia de "Virgula Hiliar", una mayor claridad de los campos pulmonares y una reducción de la vascularización pulmonar en contraste con una hipervascularización en el pulmón contralateral. Otros signos son: desviación del corazón hacia el lado afectado durante la inspiración y pobre excursión del hemidiafragma correspondiente a la fluoroscopia (2). Los estudios funcionales han demostrado una reducción de la ventilación y una

(++) Neumólogo del ICSS y del Centro de Vías Respiratorias N° 1.  
Medellín, Colombia.

disminución del consumo de oxígeno en el pulmón afectado, consecutiva a una dificultad ventilatoria, si bien no hay señales que indiquen una obstrucción bronquial por lo menos en las vías respiratorias principales. Mac Leod (3) comunicó 9 casos de transparencia pulmonar anormal acompañada de abolición del murmullo vesicular. Se diferencia del enfisema obstructivo por el tamaño normal o pequeño del pulmón afectado y la ausencia de signos de obstrucción bronquial. La broncografía muestra un árbol bronquial normal y no hay signos de enfisema buloso. El curso clínico es de naturaleza benigna. (4).

Tres años más tarde Dornhorst (5) y colaboradores refirieron la evolución de 5 casos de Mac Leod y agregaron 4 más. Los estudios funcionales revelaron una obstrucción grave no valvular de las vías respiratorias pequeñas en el pulmón afectado y una circulación sanguínea reducida de acuerdo con la ventilación. Los hallazgos añadieron poca luz sobre el mecanismo de la obstrucción pero se sospechó que el colapso de los bronquios finos durante la espiración señalaba la causa de la obstrucción valvular. La pequeña sombra de la arteria pulmonar y los finos bronquios traducen una atrofia o hipogenesia. La causa esencial del aumento de la transparencia pulmonar en el pulmón es la disminución en el calibre y en el número de las marcas vasculares (6). Hiploplasia de una arteria lobar ha sido descrita en asociación de secuestación intralobar.

Westermar (7) encontró un caso de enfisema de un lóbulo asociado a embolismo pulmonar, así como 3 casos de hipoplasia de las arterias lobares y transparencia anormal de un lóbulo que ocupaba un espacio menor del normal con bronquiectasias, consideradas secundarias a la anomalía vascular. Posteriormente Belcher y colaboradores en 7 pacientes con enfisema pulmonar unilateral sospecharon que una obstrucción bronquial, en el caso de una infección respiratoria, al comienzo de la vida había podido ser responsable de los cambios observados en algunos de sus pacientes. Funcionalmente el paciente es casi un neumonectomizado; no hay mezcla de sangre a través del pulmón hipoventilado. El oxígeno arterial y el dióxido de carbono en reposo y después de ejercicio moderado revelaron valores normales. Se presentó una disminución del volumen residual a expensas de la capacidad vital y la máxima capacidad respiratoria fue reducida. Después de la administración de broncodilatadores se normalizó la cual sugiere que hubo solamente un elemento de obstrucción bronquial reversible. Los hombres fueron afectados 3 veces más que las mujeres. Hay concordancia en que la cirugía no está indicada.

## PRESENTACION DE UN CASO

El caso que a continuación se expone es muy característico en relación al tema tratado: "Hipoplasia de la arteria pulmonar".

Quizá su importancia reside en el hecho de haber sido diagnosticado mediante el catastro torácico y en la circunstancia probable de ser el primero descrito en nuestro medio.

Se trata de un paciente de 30 años de edad, director de obra, casado, residente en Medellín; fumador hasta de 2 cajetillas diarias.

Antecedentes familiares sin importancia. Asiste al Consultorio Central del ICSS, con el objeto de obtener ingreso y en el abreu de rutina se encuentra un aumento de la transparencia en el pulmón izquierdo con marcada disminución de la sombra hiliar ipsilateral. Una radiografía de 14 x 17 en febrero 7 de 1.967 confirma los hallazgos abreugráficos y se establece entonces el diagnóstico presuntivo de "Hipoplasia o agenesia de la arteria pulmonar izquierda". El

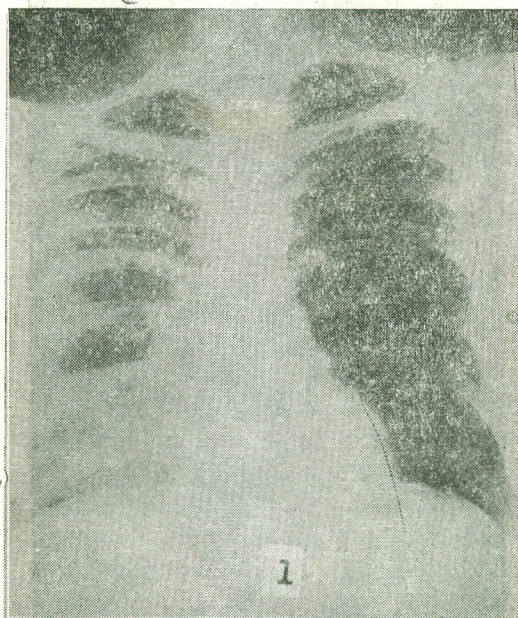
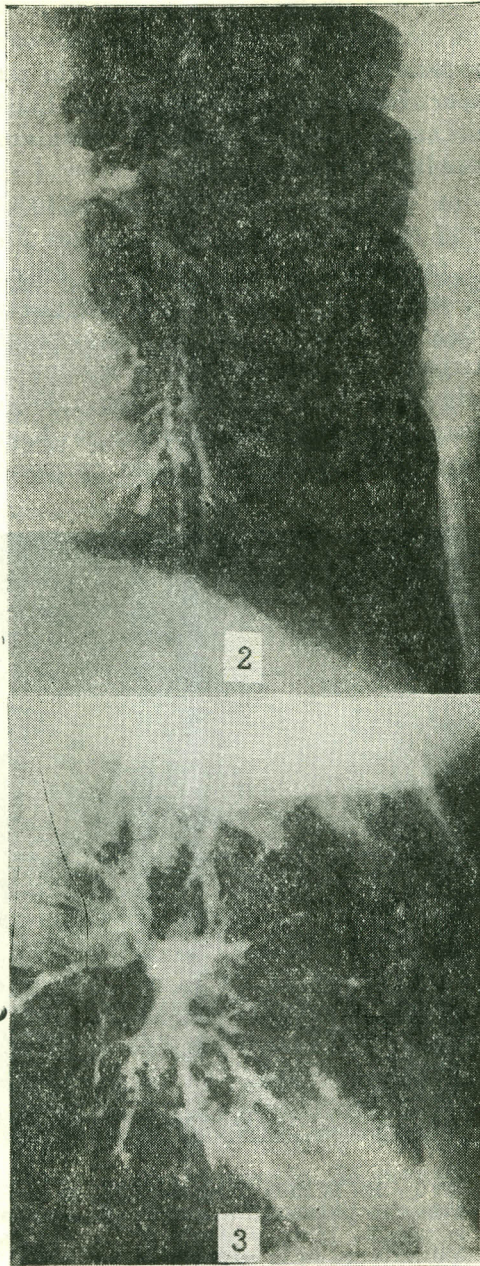


Fig. No 1 - En la radiografía de tórax se observa enfisema pulmonar izquierdo; disminución de la sombra hiliar y de la trama vascular con refuerzo de la misma en el pulmón contralateral.



Figuras Nros 2 y 3 - La broncografía muestra un árbol bronquial normal



examen practicado en la misma fecha suministró los siguientes datos: Primera consulta médica en mucho tiempo; ocasionalmente acusa tos productiva con expectoración mucosa. Ha realizado grandes marchas sin presentar disnea. Aparentemente el estado general es muy satisfactorio, eupneico y afebril. P.A. 110 x 80 - Ruidos cardíacos rítmicos A2>P2. Frecuencia 80/M. Pulmones: Disminución de la movilidad y de las vibraciones vocales y aumento de la sonoridad en el hemitórax izquierdo. Los demás aparatos y sistemas son normales. Fluoroscopia: Hipomovilidad del hemidiafragma izquierdo, desviación del mediastino a la izquierda en la inspiración.

#### ANGIOGRAFIA: (Figura 2)

Se observa disminución en el calibre de la arteria pulmonar izquierda principal e hipovascularización intrapulmonar ipsolateral. En el pulmón heterolateral hipervascularización compensatoria.

#### BRONCOGRAFIA:

El árbol bronquial es normal como se puede observar en la figura 3.

#### Presiones en mm de Hg

A D	12
V D	34/9
A P P	34/15

#### Consumo de oxígeno:

A D Baja	12.30%
Alta	12.20%
V D medio	13.20%
A P P	11.80%

#### Hematocrito 33 m 1 m

H B	13 gr.
Capacidad	17.4

*Interpretación:* No existe contaminación de sangre oxigenada a nivel de las cavidades exploradas. La presión sistólica del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar están levemente elevadas.

## ESTUDIO DE LA FUNCION PULMONAR

	Normal	Paciente
Aire Corriente	400.600 c.c.	500
Frecuencia respiratoria	12.20/minuto	15/minuto
Volumen minuto	8.000-10.000 c.c.	7.500
capacidad vital	4.300 -S/ Kory	2.700 c.c.
% de capacidad Vital:	80.100%	63%
Capacidad Inspiratoria	60% Cap. Total	1.700 c.c.
Volumen de Reserv. Espiratoria	20% Cap. Total	1.000 c.c.
Máxima Cap. Respiratoria	160	77 Litros
Volumen Espir. Forz. 1º Seg.	83%	73%
% de Vent. Volunt. Max.	80-100%	49%
Volumen Esp. Forz. 1º Seg.	83%	73%
Volumen Esp. Forz. 3º Seg.	95%	85%
Indice de Velocidad Aérea	0.80-100	0.79

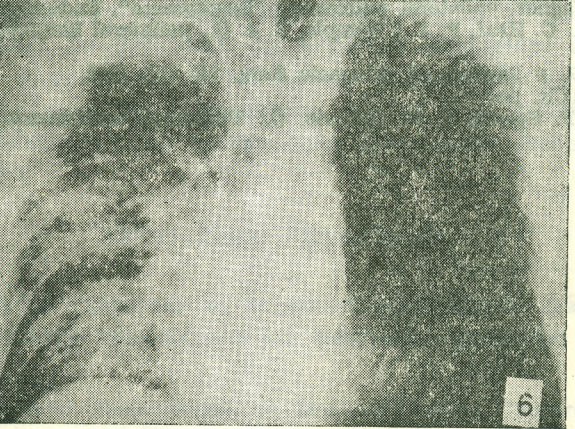
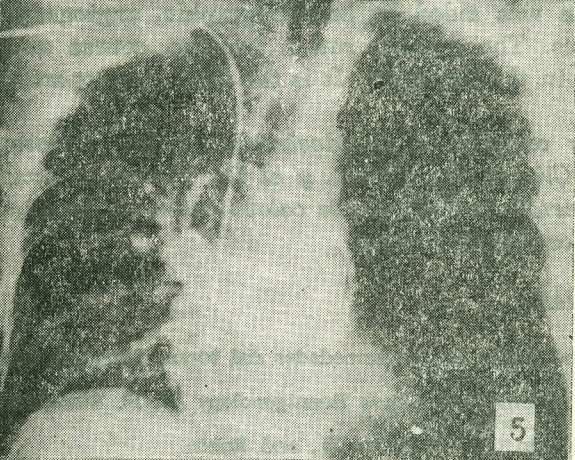
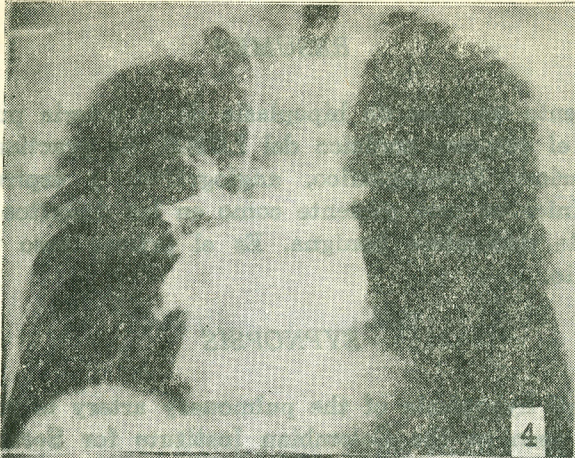
*Conclusión:* Mínima insuficiencia obstructiva que se modifica levemente con los broncodilatadores; moderada insuficiencia restrictiva.

*COMENTARIOS.* El caso que presentamos corresponde a una hipoplasia de la arteria pulmonar izquierda y es probablemente el primero descrito en nuestro medio, con los signos característicos de enfisema pulmonar unilateral o Síndrome de MacLeod, atrofia de la sombra hilar izquierda e hipovascularización homolateral en contraste con hipervascularización en el pulmón heterolateral cuyo diagnóstico se establece en el catastro torácico. Los estudios complementarios angiográfico, broncográfico y espirométrico permiten una confirmación de los hallazgos iniciales y una evaluación completa del caso.

Llama la atención el hecho de presentarse en un paciente prácticamente asintomático cuyos únicos signos de importancia fueron: Hipomovilidad y disminución del murmullo vesicular en el hemitórax izquierdo e hipomovilidad en el hemidiafragma correspondiente.

El diagnóstico diferencial se hizo con el enfisema obstructivo por la ausencia de obstrucción en el árbol bronquial en la broncografía.

La evolución clínica en estos pacientes es de naturaleza benigna. En el caso descrito se encontró una leve hipertensión pulmonar. Los hallazgos son similares a los descritos en las referencias.



Figuras Nros. 4, 5 y 6 , En la angiografía se observa disminución en el calibre de la arteria pulmonar izquierda e hipovascularización intrapulmonar. Hipervascularización derecha.

## RESUMEN

Se presenta un caso de hipoplasia de la arteria pulmonar, descubierto en el catastro torácico del I.C.S.S. Se practicaron estudios complementarios: Broncográfico, angiográfico y espirométrico. La evolución clínica en este paciente como en los descritos en las Referencias es de naturaleza benigna. Es el primer caso publicado en nuestro medio.

## SYPNOPSIS

A case of hypoplasia of the pulmonary artery is presented. The patient was seen at the Colombian Institute for Security Services. The diagnosis was aided by bronchographic, angiographic and spirometric studies. The disease run a benign course and agreed with other reports in the literature. It is the first case reported in Colombia.

*El autor expresa su agradecimiento a los Doctores Alberto Villegas de la Clínica Sta. María, y al Dr. Fernando Londoño del Hospital San Vicente de Paúl por la colaboración en las angiografías y en las pruebas cardiopulmonares.*

## REFERENCIAS:

- 1 Rubin E., and Rubin M., Enfermedades del tórax, Saunders Company, Philadelphia. 39: 1961.
- 2 Felson B. Fundamentals. Chest Roentgenology W. B. Saunders Company, Philadelphia and London. 143: 1961.
- 3 MacLeod, citado por (1) Rubin E., and Rubin.
- 4 Katz, I y Wagner, unilateral pulmonary "Emphysema". Radiology, 73: 362, 1959.
- 5 Dornhorst A. C. Heaf, P. J. y Semple, S. J. G., unilateral Emphysema, Lancet, 2: 873, 1957.
- 6 Belcher J. R. y Pattison, J. Thoracic Surg, 34: 357, 1957.
- 7 Westermar (Cit. por 6).
- 8 Fouché. R. F. Spears, J. R. Ogielvie, C.: Unilateral emphysema, Brit. M. J. 1: 1312, 1966.

## EMBOLISMO PULMONAR

### REVISION DE LA FISIOPATOLOGIA Y DE ALGUNOS ASPECTOS ETIOLOGICOS Y CLINICOS

Dres. Gerardo Cadavid Gómez +  
Jorge Restrepo Molina ++

El objeto de esta publicación es hacer algunos comentarios sobre las alteraciones fisiopatológicas en el cor pulmonale agudo desencadenado por el embolismo pulmonar y de ciertas manifestaciones clínicas frecuentes pero a veces mal interpretadas o incorrectamente diagnosticadas. Se comentan los aspectos etiológicos de la tromboflebitis y la importancia de las formas superficiales de éstas y de algunas localizaciones poco frecuentes. No se hace referencia a los métodos diagnósticos y de tratamiento pues éstos serán objeto de otra publicación.

### EMBOLISMO PULMONAR

El embolismo Pulmonar es la enfermedad aguda más frecuente en pacientes adultos admitidos a los hospitales generales (1).

- 
- + Profesor Auxiliar  
++ Profesor Agregado, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Varios autores opinan que es responsable de mayor número de muertes que la pneumonía lobar, el carcinoma broncogénico y la pleuresia con derrame (1,2,3). A pesar de lo anterior y del gran interés por este tema evidenciado por el vasto número de publicaciones, el diagnóstico clínico y la terapéutica aún constituyen un serio problema para el médico, ya que es una de las entidades fatales menos frecuentemente diagnosticadas en vida. En los Estados Unidos se estima que es la causa de aproximadamente 47.000 muertes anuales, incidencia mayor que la causada por accidentes de tránsito (2). El diagnóstico de Embolismo Pulmonar se efectúa cada vez con mayor frecuencia, pero es un hecho, además, que su incidencia está en aumento, por varios factores: mayor promedio de vida en la población general y mayor supervivencia de los pacientes con enfermedades crónicas.

*Incidencia.* La incidencia del Embolismo Pulmonar es mayor en los pacientes médicos que en los quirúrgicos. Hampton y Castleman (4) en una serie de 370 necropsias de Embolismo Pulmonar e infarto hallaron que el 40% se debían a complicación postoperatoria y el 60% a casos médicos. Elfmon (5) dice que la relación de casos médicos a quirúrgicos es de 3.1. Debido a la dificultad para establecer un diagnóstico clínico seguro de Embolismo Pulmonar en los pacientes que lo sobreviven, los datos de incidencia general se basan en los hallazgos de necropsia en los hospitales generales, la cual oscila del 4 al 20% (4,6,7). Sin embargo en las necropsias de rutina se pasan desapercibidas muchas embolías y Freiman (8) en necropsias cuidadosas con especial énfasis en la búsqueda de tromboembolismo pulmonar, encontró una incidencia de 64%.

El diagnóstico ante-mortem representa menos del 50% de los casos de Embolismo Pulmonar encontrados en material de necropsias, pero la sospecha de la entidad en los casos que sobreviven es posiblemente mayor, lo que trae consigo un adecuado tratamiento; además la frecuencia del diagnóstico es más elevada en los pacientes hospitalizados que en los ambulatorios (10).

*Etiología.* La trombosis, sea que se origine en las venas sistémicas o en las cavidades derechas del corazón, es la fuente del Embolismo Pulmonar. El reposo prolongado en cama es el factor más importante asociado a la trombosis venosa y al Embolismo Pulmonar subsecuente. La falla cardíaca congestiva con o sin fibrilación auricular y el infarto miocárdico constituyen las causas principales de émbolos a partir de trombos intracavitarios.

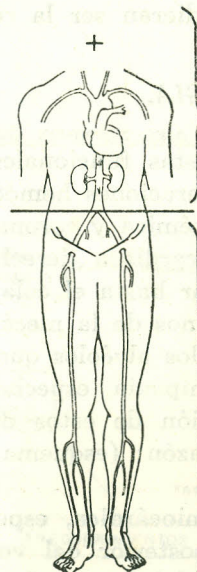
Predisponen a la trombosis venosa, además del reposo, las cardiopatías, especialmente cuando se acompañan de falla cardíaca; la obesidad, senilidad, enfermedades neoplásicas, enfermedades hematológicas especialmente la policitemia, la presencia de venas varicosas, los traumatismos de las extremidades inferiores y pelvis y los accidentes cerebro-vasculares. Mención especial por su frecuencia, merecen la tromboflebitis post-parto y la post-quirúrgica.

La trombosis de las venas de la pelvis y de las extremidades inferiores son responsables del 80% de las embolías pulmonares (figura N° 1); la mayor proporción del 20% restante se origina de trombos murales en la aurícula derecha y una menor proporción corresponde al ventrículo derecho y las venas de otras localizaciones (10). Aún en exámenes post-mortem es imposible en muchos casos determinar la fuente del émbolo debido a la presencia simultánea de trombos intracavitarios y en las venas de las extremidades inferiores, las que no siempre es posible explorar en su totalidad.

Según Elfmon (5), el embolismo pulmonar es el responsable del 5 al 7% de todas las muertes post-parto, del 5 al 7% de las muertes

### EMBOLISMO PULMONAR FUENTE DEL EMOLO

TROMBOS INTRACAVITARIOS  
TROMBOSIS VENOSA



20 %

TROMBOSIS VENOSA

80 %

FIGURA N° 1

por trombosis coronaria aguda y del 50% de las muertes después de cirugía pelviana.

La trombosis es producida fundamentalmente por tres factores: lesiones de endotelio, éstasis venosa e hipercoagulabilidad de la sangre. Uno solo de estos factores puede ser suficiente para desencadenar la trombosis intravascular, pero en la mayoría de los casos una combinación de dos o de los tres factores es necesaria. La liberación de tromboplastina por el endotelio venoso a nivel del sitio traumatizado puede ser suficiente para originar un pequeño trombo mural el cual puede progresar hasta la oclusión completa de la luz. La estasis venosa relativa desencadena depósito de plaquetas en el endotelio vascular, sobre el cual se depositan fibrina y células sanguíneas hasta formar un trombo laminado; sin embargo, la incidencia de trombosis venosa es muy baja en personas normales aún en condiciones de reposo, lo cual sugiere que otros factores distintos a la estasis sola, sean necesarios para la formación del trombo. Estos factores son probablemente debidos a alteraciones bioquímicas o enzimáticas del endotelio cuya naturaleza no ha sido establecida. De una manera indirecta se ha demostrado un estado de hipercoagulabilidad en pacientes con tromboflebitis y embolismo pulmonar, pero ninguna anormalidad ha sido constantemente identificada. Las alteraciones en el mecanismo fibrinolítico pudieran ser la respuesta.

### *FISIOPATOLOGIA.*

Las respuestas funcionales al episodio embólico se caracterizan:

- 1) por las alteraciones hemodinámicas a nivel de la circulación pulmonar, sistémica y coronaria que conducen al establecimiento de una falla cardíaca derecha y a una hipotensión sistémica que puede llegar hasta el colapso, y
- 2) por trastornos de la mecánica respiratoria y de la perfusión sanguínea de los alvéolos que dan origen a disminución de la hematosis con hipoxia, especialmente miocárdica.

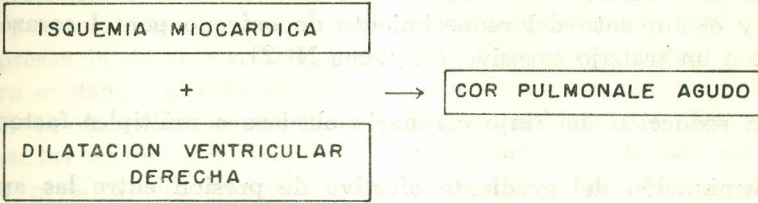
La asociación de estos disturbios fisiopatológicos origina a nivel del corazón: (esquema N° 1)

- a) Isquemia miocárdica, especialmente del ventrículo derecho y de la pared posterior del ventrículo izquierdo y
- b) Dilatación del ventrículo derecho por la súbita sobrecarga impuesta a esta cavidad.



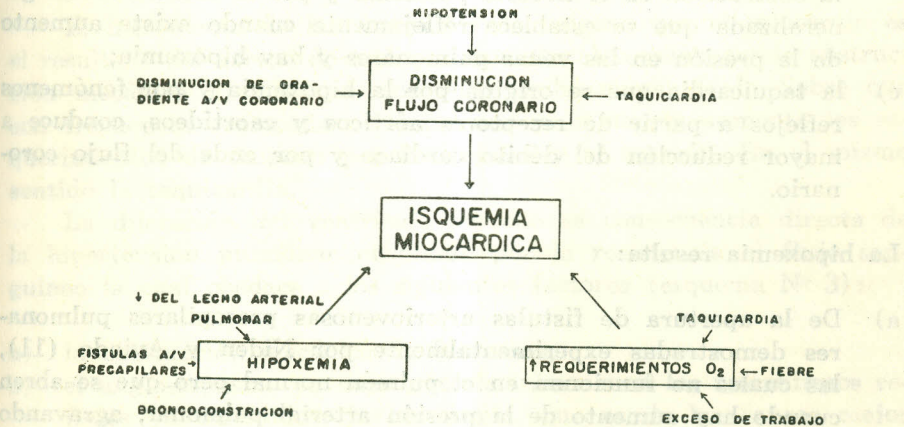
COR PULMONALE AGUDO

FISIOPATOLOGIA



ESQUEMA Nº 1

COR PULMONALE AGUDO FISIOPATOLOGIA



ESQUEMA Nº 2

La isquemia miocárdica que puede conducir a grados variables de necrosis del músculo cardíaco, principalmente en los casos severos y suficientemente prolongados, se presenta en corazones con circulación coronaria normal pero está favorecida en aquellos con esclerosis coronaria o con hipertrofia cardíaca preexistente. Es el resultado de la reducción en el flujo coronario, la marcada hipoxemia arterial y el aumento del requerimiento de oxígeno por el corazón sometido a un trabajo excesivo (esquema N° 2).

La reducción del flujo coronario obedece a múltiples factores:

- a) disminución del gradiente efectivo de presión entre las arterias coronarias y sus venas de drenaje, condicionado por el aumento de presión dentro de las cavidades derechas y el aumento de la presión intramural del ventrículo derecho que obstaculiza el flujo dentro de las coronarias. Como estas alteraciones afectan fundamentalmente la arteria coronaria derecha, las lesiones miocárdicas se localizan de preferencia en el ventrículo derecho y la cara posterior del izquierdo;
- b) el descenso de la presión arterial sistémica al disminuir el gradiente de presión entre la aorta, la arteria coronaria y sus venas de drenaje, acentúa notoriamente la disminución del flujo a través de estos vasos. Esta hipotensión obedece inicialmente al estímulo de presorreceptores localizados en el pulmón y en el corazón y hace parte de la tríada de Bezold-Jarisch, y es luego mantenida por la disminución del débito cardíaco secundaria a la obstrucción en el circuito pulmonar y por la vasodilatación generalizada que se establece reflejamente cuando existe aumento de la presión en las venas pulmonares y hay hipoxemia;
- c) la taquicardia que se origina por la hipoxemia y por fenómenos reflejos a partir de receptores aórticos y caortídeos, conduce a mayor reducción del débito cardíaco y por ende del flujo coronario.

La hipoxemia resulta:

- a) De la apertura de fístulas arteriovenosas precapilares pulmonares demostradas experimentalmente por Niden y Aviado (11), las cuales no funcionan en el pulmón normal pero que se abren cuando hay aumento de la presión arterial pulmonar, agravando la hipoxemia aunque contrarresten el aumento de la presión en

el territorio pulmonar. Estas fístulas disminuyen con la aplicación de oxígeno puro.

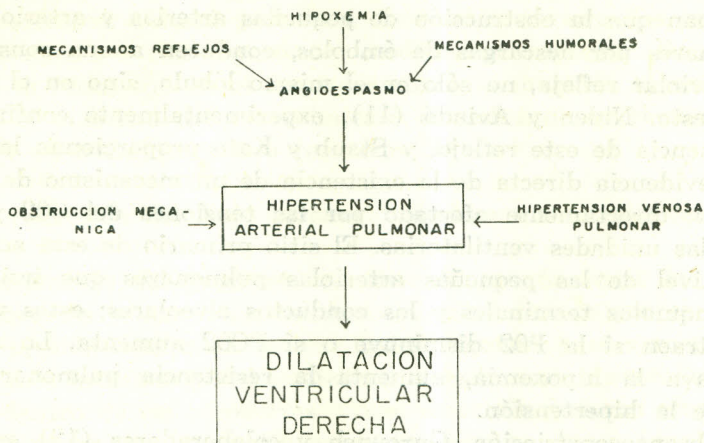
- b) De constricción arterial refleja. Laurent y colaboradores (14) afirman que la obstrucción de pequeñas arterias y arteriolas pulmonares por descargas de émbolos, conducen a una constricción arteriolar refleja, no sólo en el mismo lóbulo, sino en el pulmón opuesto. Niden y Aviado (11), experimentalmente confirman la presencia de este reflejo, y Staub y Kato proporcionan la primera evidencia directa de la existencia de un mecanismo de control local, directamente afectado por las tensiones del CO<sub>2</sub> y el O<sub>2</sub> en las unidades ventilatorias. El sitio primario de esta acción, es a nivel de las pequeñas arteriolas pulmonares que irrigan los bronquiolos terminales y los conductos alveolares; estos vasos se contraen si la PO<sub>2</sub> disminuye o si PCO<sub>2</sub> aumenta. Lo anterior agrava la hipoxemia, aumenta la resistencia pulmonar y por ende la hipertensión.
- c) De broncoconstricción. Gurowich y colaboradores (12) encontraron evidencia de broncoconstricción en pacientes con embolía pulmonar, demostrada clínicamente por la auscultación de sibilancias, y comprobada por alteraciones en la función pulmonar. Estos autores especulan sobre el papel jugado por la Serotonina liberada por las plaquetas en la producción del broncoespasmo (13) y afirman que la Heparina lo mejora. El espasmo bronquial contribuye también a agravar la hipoxemia y explica la presencia de atelectasias como secuela del episodio agudo, que posteriormente localizan el sitio de la embolía en la radiografía.

El incremento de las demandas de oxígeno por el miocardio es el resultado del exceso de trabajo impuesto al corazón por la obstrucción mecánica y refleja de los vasos pulmonares, de la fiebre que con frecuencia acompaña el embolismo pulmonar y aumenta los requerimientos de oxígeno por los tejidos y el corazón. En el mismo sentido la taquicardia.

La dilatación del ventrículo derecho es consecuencia directa de la hipertensión pulmonar originada por la resistencia al flujo sanguíneo la cual obedece a los siguientes factores (esquema N° 3):

- a) la obstrucción mecánica de los vasos;
- b) el angio-espasmo en cuya génesis intervienen los mecanismos reflejos ya discutidos; la hipoxemia, que es de las causas mejor conocidas y más universalmente aceptadas como productora de

COR PULMONALE AGUDO FISIOPATOLOGIA



ESQUEMA N° 3

espasmo y constricción arteriolar; y mecanismos humorales, entre los cuales el papel principal lo desempeña la serotonina cuya presencia en niveles aumentados ha sido demostrada en la sangre de pacientes con embolía pulmonar y de la cual se sabe, es sustancia vasoconstrictora más potente a nivel pulmonar (16, 22).

- c) aumento de la presión en las venas pulmonares. Laurent y colaboradores (14) informan de la existencia de reflejos que elevan la presión en estas venas, la cual se sumaría a los factores anteriores para aumentar la hipertensión pulmonar y explicaría la presencia del edema pulmonar descrito en algunos pacientes.

Vale la pena mencionar en este punto que, en algunos casos de embolismo pulmonar masivo en presencia de foramen oval patente, puede ocurrir un mecanismo paliativo que disminuye las alteraciones hemodinámicas. A consecuencia de la rápida hipertensión en la aurícula derecha con una inversión del gradiente de presión usual, se establece un paso de sangre de la aurícula derecha a la izquierda a través del foramen oval. La secuencia clínica es la siguiente: establecimiento de una embolía seguido por un período variable de mejo-

ría (fase de derivación paliativa) y finalmente muerte súbita cuando la derivación es ocluída por un nuevo émbolo. Su cuadro clínico en la forma más clásica en la fase paliativa está representado por palidez, cianosis no modificada por el oxígeno, hipotensión, sudoración profusa, moderada distensión venosa y ausencia de los cambios electrocardiográficos de cor pulmonale (23,24). Durante esta fase puede presentarse embolismo paradójico.

Un tema interesante de discusión es el posible papel del embolismo pulmonar en la producción de enfisema, ya sea localizado o generalizado o en la formación de bulas en pacientes con enfisema generalizado. Brantigan y colaboradores (25) presentan algunos casos de enfisema localizado en los cuales el embolismo pulmonar pudo ser el desencadenante.

El pulmón goza del privilegio de una irrigación sanguínea doble (arteria pulmonar, arterias bronquiales). La circulación bronquial proporciona un mecanismo de defensa cuando los vasos pulmonares están ocluídos, esto explica la baja incidencia de infarto en los casos de oclusión de arterias de mediano tamaño; pero si hay factores que anulen o interfieran con esta circulación colateral, tales como infección previa, estasis, defectos en la ventilación; el infarto se desarrollará.

#### CUADRO CLINICO.

Los signos y los síntomas del embolismo pulmonar son extremadamente variados y si el médico espera encontrar las manifestaciones descritas clásicamente, de dolor pleurítico, hemoptisis y opacidad triangular en las placas radiológicas del tórax, no diagnosticará la mayoría de las embolias, especialmente en aquellos pacientes que han sufrido embolia pero no infarto. Las manifestaciones clínicas están condicionadas a la magnitud de la embolia y a las alteraciones fisiopatológicas desencadenadas por ella. No creemos que sea posible ni útil hacer una separación del cuadro clínico de la embolia sola o acompañada de infarto.

El síntoma predominante de la embolia pulmonar es una súbita y severa disnea, acompañada de ansiedad y de sensación de muerte inminente. En algunos casos la disnea es el único síntoma y cuando en un paciente encamado por largo tiempo aparece una disnea repentina no justificable por otras causas, debe sospecharse la presencia de una embolia. El dolor puede ser un síntoma inicial y es desencadenado por la hipertensión pulmonar aguda con estimulación subse-

cuenta de las terminaciones nerviosas sensitivas de la pared vascular o por el discutido reflejo pulmo-coronario y puede adoptar características anginosas; otras veces su carácter es pleurítico y aunque de comienzo súbito, hay razones para creer que es tardío y que el infarto se ha establecido horas antes del compromiso pleural (19). Este último tipo de dolor puede tener una localización extra torácica, especialmente en el cuello o en el cuadrante superior del abdomen, por compromiso de la pleura diafragmática. Muchos autores destacan como síntomas ocasionales: visión borrosa, mareos, confusión mental y síncope a menudo ortostático, explicables por la insuficiencia cerebro-vascular.

Signos usualmente presentes son taquipnea, taquicardia y fiebre y los dos primeros son usualmente desproporcionados a la elevación térmica. La fiebre en muchos casos puede ser la única manifestación de un embolismo pulmonar asociado generalmente a infarto. El embolismo pulmonar es la causa más frecuente de fiebre inexplicada en pacientes adultos con falla cardíaca congestiva y su presencia en individuos adultos con estenosis mitral de origen reumático obedece más comúnmente a la embolía pulmonar que a episodios de actividad reumática (17). La hemoptisis es poco frecuente, aún en presencia de infarto. La ictericia ocasionalmente observada en un signo tardío asociado a infarto pulmonar extenso y a congestión pasiva del hígado. La presencia de cianosis en general indica un mal pronóstico pero es de observación poco frecuente.

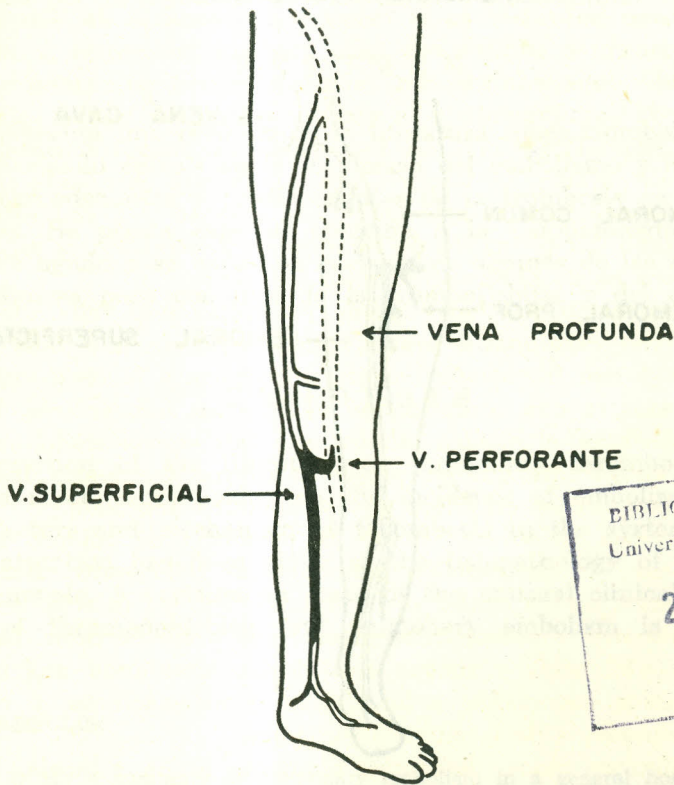
El embolismo pulmonar puede precipitar una falla cardíaca en pacientes con cardiopatía previa; puede agravar una falla cardíaca congestiva y con frecuencia hacerla refractaria a la terapéutica, y en muchos casos es una complicación de infartos miocárdicos. En todas estas condiciones el cuadro clínico está tan enmascarado por la enfermedad subyacente que su presencia es con frecuencia insospechada y por ende no se establece una terapéutica adecuada.

El examen físico confirmará la presencia de colapso circulatorio periférico, de hipertensión pulmonar, de falla ventricular derecha y en los casos en los cuales se ha desarrollado un infarto, de consolidación pulmonar y compromiso pleural con o sin derrame. La auscultación de sibilancias y roncus espiratorios simulando una crisis asmática, puede acompañar a las demás manifestaciones, o constituir la única signología de la embolía pulmonar.

En algunos casos, desafortunadamente en la minoría, hay evidencia de una tromboflebitis florida en las extremidades inferiores; más a menudo el paciente solo presenta ligero dolor a la presión en

los músculos de la pantorrilla o un discreto aumento del volumen de una de sus extremidades inferiores, signos poco buscados por el médico o mal interpretados especialmente en pacientes con edema de ambas extremidades, en los cuales solo una medición de la circunferencia de ellas mostraría asimetría. En otros casos el embolismo pulmonar es la primera manifestación de la trombosis venosa y los signos locales que ella ocasiona solo se hacen manifiestos días después del episodio; esto ha dado origen a la diferenciación clínica de las trombosis venosas en tromboflebitis y flebotrombosis según haya o no manifes-

**TROMBOFLEBITIS SUPERFICIAL  
POTENCIALIDAD EMBOLIGENA**



BIBLIOTECA MEDICA  
Universidad de Antioquia  
28 MAYO 1985

**FIGURA Nº 2**

taciones locales de inflamación (18), pero es muy posible que se trate de fases diferentes en la evolución de un mismo proceso y ninguna ventaja aporta su diferenciación. Queremos hacer énfasis en la potencialidad embolígena de las trombosis venosas superficiales, erróneamente minimizadas por el médico; estas trombosis pueden extenderse hacia las venas profundas a través de las perforantes exponiendo la cola del trombo al gran flujo de la circulación profunda que la desprende, originando pequeñas y repetidas embolías (figura N° 2). Otra modalidad clínica de la tromboflebitis que el médico usualmente interpreta mal es la localizada en la vena femoral profunda que sólo ocasiona edema y signos inflamatorios en la región anteroexterna del muslo sin signos de estasis distal (figura N° 3).

### TROMBOSIS DE VENA FEMORAL PROFUNDA

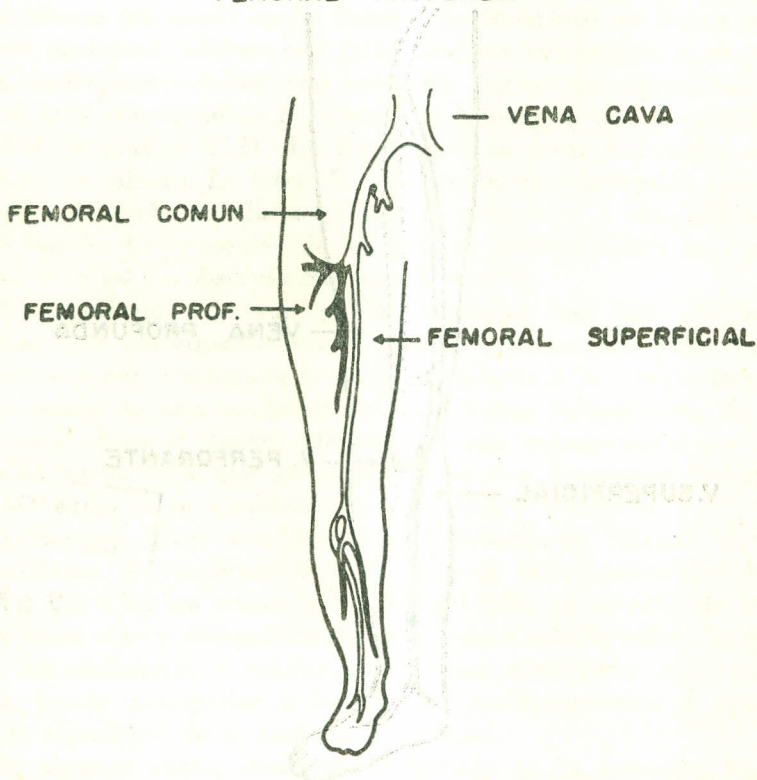


FIGURA N° 3



Un cuadro clínico muy definido y con características diferentes lo constituye el Embolismo Pulmonar Recurrente, entidad caracterizada por hipertensión pulmonar progresiva y permanente observada en individuos jóvenes, en su mayoría mujeres, sin evidencia clínica manifiesta del sitio de origen de los émbolos, aún cuando este puede ser identificado y localizado en las venas de los miembros inferiores y la pelvis (20) mediante un minucioso interrogatorio que revelaría cuadros subclínicos de tromboflebitis posteriores a partos o abortos. Clínicamente se manifiesta por episodios repetidos y frecuentes de disnea que se agrava progresivamente y termina por ser permanente. Clínica, radiológica y electrocardiográficamente los hallazgos son los de una hipertensión pulmonar crónica. Desde el punto de vista hemodinámico esta hipertensión es indistinguible de la "hipertensión pulmonar primaria", aumenta con el ejercicio y no es modificada por la inyección de Prisolina. o Acetilcolina.

## RESUMEN

Se presenta una revisión de la literatura sobre trombolismo pulmonar, haciendo énfasis en la incidencia del embolismo y de los factores desencadenantes y predisponentes de la trombosis en las venas sistémicas. Se presta especial atención a la fisiopatología del cor-pulmonale agudo y se hace una revisión de algunas de las manifestaciones clínicas poco comunes de la tromboflebitis y del embolismo pulmonar.

## SYNOPSIS

A revision of the literature on pulmonary thrombo-embolism has been made, emphasizing on the incidence of embolism, predisposing factors and mechanism of thrombosis in the systemic veins. Special attention has been given to the fisiopathology of the acute cor-pulmonale. A revision on some of the unusual clinical manifestations of thrombophlebitis and pulmonary embolism is also presented.

## REFERENCIAS:

- 1 Short, D. S.: A summary of pulmonary embolism in a general hospital. Brit. M. J. 1: 790, 1952.
- 2 Corrin, H. H., and C. Allen G.: Pulmonary embolism and infarction. Med. Clin. of N. A. 48, 4: 977, July 1964.

- 3 Israel, H. L., and Goldstein, F.: The varied Clinical manifestations of Pulmonary Embolism. *Ann. Int. Med.* 47: 202, 226, Aug. 1957.
- 4 Hampton, A. O., and Castleman, B.: Correlation of post-mortum chest teleroengenograms with autopsy findings. *Am. J. Roengenol.* 43: 305, 1940.
- 5 Elfmón, citado por Brantigan, O. C., Kress, M. B., and Goco, R. B.: Pulmonary Emboli, *Dis. of the chest* 49: 491, 1966.
- 6 Daley, Raymond: *Clinical Disorders of pulmonary circulation* Boston, Little, Brown & Co. 1960.
- 7 Parker, B. M., and Smith, J. R.: Pulmonary embolism and Infarction. A review of pulmonary arterial obstruction. *Am. J. Med.* 24: 402 (March) 1958.
- 8 Freiman, D. G., Suyemoto, J., and Wessler, S.: Frequency of pulmonary thromboembolism in man. *New England J. Med.*, 272: 1278, 1965.
- 9 Sharnoff, J. G., and Roseberg, M.: Effects of age, and immobilization on the insince of post-operative thromboembolism. *Lancet* 1: 845, 1964.
- 10 Henderson, R. R.: Pulmonary Embolism and Infarction, *Med. Clinical of N. A.* 48: 1425, November 1964.
- 11 Niden, A. H., and Aviado, D. M. Jr.: Effects of pulmonary embolism on the pulmonary circulation with special reference to arteriovenous shunts in the lung. *Circulation Res.* 4: 67, 1956.
- 12 Gurewich, V., Thomas, D., Stein, M., and Wesler, S.: Bronchoconstriction in the presence of pulmonary embolism. *Circulation* 27: 339, 1963.
- 13 Thomas, D. P., and Gurewich, V.: Role of platelets in Sudden death induced by experimental pulmonary emboli. *Circulation, Suppl.* 32: II, 207, 1965.
- 14 Laurent, D., Pnck, R., Katz, L. M., Larrain, G., Levinson I, and Gold, H.: Experimental miliary pulmonary embolism. *Circulation* 12: 737, 1956.
- 15 Staw, Kato, and Gilberto Martínez: *Cardiovascular research institute* 1962, 64.
- 16 Comroe, J. H. Jr., Von Lingen, B. Strowl, R. C., and Roncoroni A: Reflex and direct cardiopulmonary effects of S-OH tryptamine (Serotonine). Their possible role in pulmonary embolism and coronary thrombosis. *Am. J. Physiol* 173: 379, 1953.
- 17 Friedberg, C. K.: *Diseases of the Heart.* W. S. Saunders company. Philadelphia and London: 1528, 1966.
- 18 Ochsner, Alton: *Venous Thrombosis, Surgery* 24: 445 (Sept.) 1948.
- 19 Wright, I. S.: *Vascular Diseases in Clinical Práctice.* The year Book Publishers. Ion Second Edition: 297.
- 20 Widinisky, J., Kasalichy, J., Prerowsky, J., Dejdard, R.: Central hemodynamics in recurrent embolism. *Am Heart. J.* 71: 206, February 1966.
- 21 Mc Ginn, S. P., and White, P. D.: Acute cor pulmonale resulting from pulmonary embolism. *J. A. M. A.* 104: 1473, 1935.
- 22 Aviado, B. M. Jr., and Schmidt, C. F.: Reflexes from Stretch receptors in blood vessels. *Heart and lungs Physiolo. Rev.* 35: 247, 1955.
- 23 Elliot, G. B., and Beamish, R. E.: Embolic occlusion of patent foramen ovale. *Circulation* 8: 394, 1953.
- 24 Rendell, W. B., and Van Patter, H. T.: Palliative Shunt syndrome in acute cor pulmonale ve to massive pulmonary embolism. *Canad. M. A. J.* 90: 1173, 1964.
- 25 Brantigan, O. C., Kress, M. B., and Goco, R. B.: Pulmonary Emboli. *Dis. of the chest,* 49: 491, 1966.
- 26 Atuk, N. O., Wood, J. E., and Beckwith, J. R.: Diagnostic implications of isozymes with particular reference to myocardial and pulmonary infarction. *Abstracts of 34th Scientific Sessions. American Heart Association,* 1961.
- 27 Wacker, W. E., Rosenthal, M., Snodgrass, P. J., and Amador, E.: A triad for the diagnosis of pulmonary embolism and infarction. *J. A. M. A.* 178: 8, 1961.

## ESTIMULACION ELECTRICA DE ORGANOS

### REVISION BIBLIOGRAFICA

I. E. Ignacio Escobar M.

Las modernas técnicas electrónicas han permitido a la ciencia médica la aplicación de innumerables principios físicos. Una vez conocidas las bases electrofisiológicas del sistema nervioso, se ha tratado de integrar el instrumento mecánico al organismo biológico, desarrollando aparatos capaces de reemplazar muchas funciones naturales, como por ejemplo, la generación y conducción de los impulsos eléctricos. Es pues el fenómeno fisiológico el que debe ser reemplazado o ayudado por medios externos.

En la actualidad se realizan numerosos estudios tendientes a hacer cada vez más práctica la utilización de la electricidad para controlar la actividad fisiológica del organismo. Con la presente revisión destacamos las técnicas actuales de mayor importancia.

**ESTIMULACION DEL CORAZON.** —Los principales trabajos referentes a estimulación de órganos se han concentrado en el corazón. Se habla de que en 1819 Aldini en Londres utilizó la electricidad para reanimar un corazón y 50 años más tarde, Duchenne de Bo-

\* Dpto. de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, 1967.

lonia, activó un corazón con bloqueo aurículo-ventricular postdifté-rico. En los tiempos modernos (1952), aparece un trabajo publicado por Zoll en el cual refiere la técnica de estimulación cardíaca por medio de un marcapaso o generador de impulsos, acoplado al paciente por medio de electrodos externos. Se presenta la facilidad del método sin la necesidad de recurrir a toracotomía, pero se encuentra a la vez el problema de las ulceraciones ocasionadas por el contacto electoro-piel, y también la estimulación indirecta de los músculos pectorales.

Para tratar de resolver el problema Lillehei y otros en 1958, (2) colocan un par de electrodos miocárdicos y establecen así una estimulación trans-torácica. Los electrodos se implantaron bajo visión directa o a través de una aguja hacia el saco pericárdico (3) con el posible peligro de ocasionar un daño a los vasos coronarios, o de llevar infección a través de los mismos electrodos. Samet y otros en 1958 (4) (5) (6) recurren a la colocación de un catéter estimulador intravenoso endocárdico por tiempo corto o permanente, método muy simple, de pocos riesgos para el paciente, pero con algunas desventajas tales como la fácil dislocación del electrodo en la pared del ventrículo y la consiguiente falla en la estimulación. Los equipos pueden ser operados por batería para hacerlos portátiles, o también alimentados a través de la línea de corriente alterna cuando se trata de unidades para el control clínico del paciente.

Aparecen sucesivas publicaciones en 1960 (7) (8) (9) (10) (11) en las cuales Chardack, Kantrowitz, Elmquist y otros presentan un estimulador completamente implantado con electrodos miocárdicos, cuyo peso es muy reducido, y construido con los más exagerados cuidados técnicos. Estas unidades trabajan con baterías de mercurio y tienen un promedio de vida de 3 años (12). Presenta como ventaja para el paciente la comodidad de llevarlo internamente sin mediar cables o instrumentos exteriores, pero con la desventaja de que su colocación requiere cirugía del tórax. La frecuencia y la amplitud del voltaje estimulante pueden ser ajustados por medio de una sencilla maniobra realizada bajo anestesia local.

Una modificación al sistema asincrónico se presenta en 1964 por Nathan (13). La Compañía CORDIS CORP de Miami, trabajando según las ideas del grupo compuesto por los cardiólogos del Mount Sinai Hospital en la Florida, lanza al mercado un marcapaso implantado totalmente sincrónico, capaz de tomar los impulsos auriculares, retardar su fase, amplificarlos y aplicarlos al ventrículo. Esta unidad se ha venido utilizando en pacientes jóvenes pero ha mostrado

un porcentaje de fallas mayores que las sincrónicas debido al mayor número de componentes electrónicos.

Otros métodos de estimulación consisten en excitar el músculo cardíaco a control remoto utilizando radiofrecuencia o inducción magnética; hacia 1959 Gleen (14) en Inglaterra implanta un receptor sobre el miocárdio y estimula por medio de un transmisor sintonizado de poca potencia; Abrams y Hudson (15) implantan una bobina de inducción y la excitan desde el exterior con impulsos aislados, o sea por un proceso puramente inductivo. Este tipo de equipos se encuentran siempre accesibles para las reparaciones del caso, y para control del ritmo cardíaco por parte del mismo paciente. La desventaja consiste en que se debe mantener un acoplamiento muy estrecho entre las antenas transmisora y receptora. Furman, (16) ha procedido a colocar las antenas o bobinas receptoras subcutáneas, pasando el estímulo a través de un catéter endocárdico vía yugular.

Para evitar la toracotomía, la casa Medtronic está fabricando (17) un marcapaso para implantación pectoral, el cual posee un electrodo bipolar que se lleva hasta el ventrículo derecho por vía venosa.

Desarrollos más recientes introducen la técnica del estímulo par; López (18) (19) (20) (21) y colaboradores basados en experimentos de Katz, encuentran como es posible disminuir la frecuencia cardíaca y aumentar la fuerza de contracción cuando se aplica un segundo estímulo, luego de ocurrir la fase refractaria absoluta. Langendorf (22) propone posibles usos clínicos para este tipo de estimulación.

**CONSIDERACIONES ACERCA DE LA ESTIMULACION CARDIACA.** —Uno de los problemas principales en los marcapasos, estriba en la corta duración de las baterías. Se ha propuesto utilizar celdas recargables (23) radioisótopos (24) y aún fuentes de energía biológicas (25) tales como el movimiento producido en las mismas arterias por el flujo sanguíneo (26) y también con el movimiento diafragmático.

Otro problema, uno de los más difíciles de solucionar, han sido los electrodos; se construyen en forma de alambres multifilamento de acero inoxidable o aleaciones de metales nobles como platino iridio; cada casa constructora prefiere sus tipos. "Electrodyne" (27) usa multifilamento, "Medtronic" (17) y Cordis (28) prefieren el tipo Helicoidal de platino iridio dentro de un tubo plástico flexible (29). "Elema-Schonander" (30) de Suecia patentó un sistema que consiste en cintillas de acero y platino iridio envueltas en multifilamentos de

Terylene. Actualmente crece la utilización del Elgiloy (31) de paladio, cuya alta resistencia mecánica la hace apta para resistir el enorme trabajo a que se encuentra sometido un electrodo.

**RECOMENDACIONES PARA LA IMPLANTACION.** —Para situaciones de pura emergencia, el restablecimiento del ritmo cardíaco se puede conseguir con un equipo totalmente externo al paciente (32); sin embargo, al existir incertidumbre de la respuesta, debe recurrirse a estimulación directa con electrodos intravenosos (33) vía yugular, o mejor femoral; Lillehei (34) recomienda para los pacientes que puedan presentar una reversión de su ritmo, proceder a control intravenoso durante 4 ó 6 semanas antes de pensar en la colocación de una unidad totalmente implantada. Luego, el costo del equipo y las condiciones particulares decidiran lo conveniente; deben tenerse en cuenta las precauciones y los cuidados externos al manejar los equipos accesorios durante la instalación de la unidad (35).

**PROBLEMAS DE LA UNIDAD IMPLANTADA.** —Existe un problema técnico entre la competencia del ritmo propio con la del marcapaso implantado. Algunos autores (36), dan importancia al peligro de inducir fibrilación ventricular cuando el marcapaso caiga en la zona vulnerable del ciclo cardíaco. Puede también producirse fibrilación en caso de un agotamiento rápido de las baterías, lo que se traduce en un aumento de la frecuencia estimulante. Es fácil para el mismo paciente detectar cualquier falla en su mecanismo implantado, y existen varias técnicas para descubrir que tipo de daño se ha presentado y el modo de solucionarlo (37) (38) (39).

Entre las complicaciones más frecuentes que trae el uso de los marcapasos, se encuentran, fuera de los riesgos directos de la toracotomía, los de la fibrilación (40), infarto miocárdico (41), infección o erosión de la unidad y contracción del diafragma (42). El pronóstico que puede hacerse, basado en la acumulación de casos y en el número total estimable de unidades implantadas, indican que puede obtenerse una prolongación de la vida cuando existe un bloqueo por disociación auriculo ventricular.

**ESTIMULADORES BAROPRESORES.** — Bilgutay y Lillehei (43) describen en 1.965 un aparato capaz de desminuir la presión arterial con fines experimentales y mas tarde Schwarts (44) aplica la técnica en sus pacientes hipertensos, pero actualmente no hay certidumbre de los métodos que se deben utilizar.

**ESTIMULACION DE INTESTINO.** — Katoma y Benyo (45) en 1959 utilizan trenes de impulsos eléctricos para tratar un íleo paralítico. Bilgutay y otros (46) (47) aplican a tractos adinámicos, trenes de ondas de 50 cps durante 5 segundos con repetición de 11 por minuto y consiguen iniciar ondas peristálticas normales; el método consiste en colocar una sonda bipolar en la parte proximal del yeyuno o una sonda unipolar en el duodeno con un electrodo de referencia sobre el abdomen; la recuperación del peristaltismo luego de cirugías abdominales es más rápida en pacientes tratados con marcapasos que en los no tratados, según lo demuestra Parsonnet con 24 pacientes sometidos a estudio. Sin embargo Quast, Beall y de Bakey (48) demuestran en 1965 la poca utilidad del método. Basados en los anteriores informes creemos que sea demasiado rápido para establecer un juicio acerca de este tipo de estimulador.

**ESTIMULACION DE VEJIGA URINARIA.** —En 1900 apareció un trabajo en el *American Journal of Physiology* titulado "Excitabilidad eléctrica de la vejiga", publicado por CC Steward (49), el cual ha servido de base para recientes investigaciones relacionadas con el problema de la vejiga neurogénica. En 1965 se reúne en la Universidad de Duke un Simposio sobre vejiga neurogénica (50), al cual se presentan los siguientes métodos de estimulación: Boyce y otros (51) recurren a la aplicación de estímulos eléctricos sobre la pared de la vejiga; Habib (52) estimula los nervios pélvicos; Bradley (53) aplica radiofrecuencias al músculo destrusor con un aparato muy semejante al marcapaso cardíaco, el cual parece ser el método ideal de estimulación, aunque todavía falta mucha experimentación en este campo.

### *ESTIMULACION DE DIAFRAGMA Y NERVIO FRENICO*

En 1948 Sarnoff y Hardemberg (54) demostraron la posibilidad de poder ventilar normalmente y aún hiperventilar un paciente, aplicando voltajes crecientes al nervio frénico; la técnica actual consiste en colocar un receptor sintonizado a la frecuencia de un transmisor externo que suministre pulsos bifásicos de 1 voltio y 0.5 milisegundos, el cual se acopla al nervio por medio de electrodos de platino. Sarnoff y colaboradores (55) han hecho utilización práctica del método encontrando resultados muy efectivos en pacientes con poliomielitis bulbar, enfisema crónico, envenenamiento (56) o cualquier entidad que afecte los centros respiratorios. Muchas más

son las técnicas que puedan perfeccionarse para obtener estimulación eléctrica de órganos. Electronarcosis, electroanestesia, control de esfínteres, control de la actividad motora, y en el futuro de la actividad sensorial, así como también la grande ayuda prestada por los métodos modernos de instrumentación con fines diagnósticos o para cuidado intensivo de pacientes.

#### REFERENCIAS:

#### ESTIMULACION DEL CORAZON

- 1 Zoll, P. M., Linenthal, A. J.: Long term electric pacemakers for Stokes Adams diseases, *Circulation* 22: 341, 1960.
- 2 Weirich, W. L., Paneth, M., Gott, V. L., Lillehei, C. W.: Control of complete hearth block by use of an artificial pacemaker and myocardic electrode, *Circulation Res.* 6: 410, 1958.
- 3 Silverman J., Rosenberg, M. S.: A simplified technique in the use of external cardiac pacemakers, *J. Thoracio, and Cardiovas SURG.* 47: 109, 1964.
- 4 Samet P., Jacobs, W., Bernstein, W. H.: Electrode catheter pacemaker in the treatment of complete Heart block in the precense of acute myociardial infarc-tion, *Am. J. Cardiol.* 2: 379, 1963.
- 5 Furman, S., Sechwedel, J. B., Robinson, G., and Hurwitt, E. S.: Use of an intra-cardiac pacemaker in the control of heart block, *Surgery* 49: 98, 1961.
- 6 Furman, S., and Robinson, G.: The use of an intracardiac pacemaker in correc-tion of total heart block, *S. Forum* 9: 245, 1958.
- 7 Chardack, W. M., Gage, A. A., and Greatbatch, W.: A transistorized, self-contai-ned, implantable pacemaker for the longterm correction of complete heart block, *Surgery* 48: 643, 1960.
- 8 Elmiquist, R., Landergren, J., Pettersson, S. O., Senning, A., and William-Olsson, G.: Artificial pacemaker for treatment of adams-Stokes syhdrome and slow heart rate. *Am. Heart. J.* 65: 731, 1963.
- 9 Kantrowitz, A.: Implantable cardiac pacemakers, *Ann. New York, Acad. Sc.* 3: 1049, 1964.
- 10 Chardack, W. M., Gage A. A., and Federico, A. J.: Clinical experience with an implantable pacemaker, *Ann. New York, Acad. Med. Sc.* 3: 1075, 1965.
- 11 Morrow, A. G.: Electrical stimulation of the heart. Technics and instruments for the management of complete heart block, *Am. J. Med.* 37: 754, 1964.
- 12 Graduate symposium on the electrical control of the heart, State University of New York at Buffalo, May. 1965.
- 13 Nathan, D. A., Center, S., Samet, P., and Wu, C. Y.: The application of an im-plantable synchronous pacer for the correction of Stokes-Adams attacks, *Ann. New York, Acad. Sc.* 3: 1093, 1964.
- 14 Glenn, W. W. Mauro, A., Longo, E., Lavietes, P. H., and Mackay, F. J.: Remote stimulation of the heart by radiofrequency transmission. Clinical application to a patien with Stokes-Adams syndrome, *New Englan J. Med.* 261: 948, 1959.
- 15 Abrams, L. D., Hudson, W. A., and Lightwood, R.: A SURGICAL approach to the management of heart block using an inductive coupled artificial cardiac pa-cemaker, *Lancet* 1: 1372, 1960.
- 16 Furman S.: Cardiac Pacing, *Am. Heart Jour.* 70: 830, 1965.
- 17 Medtronics Inc. Minneapolis: Minn. U. S. A.
- 18 López, J. F., Edelist, A., and Katz, L. N.: Reducing heart rate of the dog by elec-trical stimulation, *Circulation Res.* 5: 414, 1964.
- 19 Braunwald, E., Ross, J., Frommer, P. L., Williams, J. F., Sonnenblick, E. H., and Gaut, J. H.: Clinical observations of paired electrical stimulation of the heart, *Am. J. Med.* 37: 700, 1964.



- 20 Kert, W. J., Kelly, J. J., and Gerbode, F.: Augmentation of myocardial contractile force and improvement in experimental heart failure by paired electrical stimulation of the heart, *SURGERY* 58: 283, 1965.
- 21 Cranefield P.: Conference on paired pulse stimulation and Postextrasystolic potentiation in the heart, *Bull. N. Y. Acad. Of Med.* 41: 712: 1965.
- 22 Langendorf, R.: Observations on the clinical use of paired electrical stimulation of the heart, *Bull. N. Y. Acad. Of Med.* 51: 535, 1965.
- 23 Bonnabeau, R. C., Ferlic, R. M., and Lillehei, C. W.: A New epicardiac pacemaker for the control of complete heart block, *J. Thoracic & Cardiovas. Surg.* 50: 856, 1965.
- 24 Morrow, A. G.: Electrical Stimulation of the heart. Technics and instruments for the management of complete heart block, *Am. J. Med.* 37: 754, 1964.
- 25 Enger, C. C., and Kennedy, J. H.: An improved bioelectric generator, *Tr. Am. Soc. Artif. Int. Organs* 10: 373, 1964.
- 26 Zucker, I. R., Parsonnet, V., Myers, G. H., Lotman, H., and Asa, M. D.: Self-energized pacemakers, *Circulation (Suppl.)* 29: 157, 1964.
- 27 Electrodyne Co. Norwood Mass. U. S. A.
- 28 Cordis Corp. Miami FLA.
- 29 Dow Corning Corp. Midland Michigan U. S. A.
- 30 Elema Shonander, Sweden.
- 31 Gleen, W. W. L., Hageman, J. H., Mauro, A., Eisenberg, L., Flanigan, S., and Harvard, M.: Electrical stimulation of excitable tissue by radiofrequency transmission, *Ann. Surg.* 160: 338, 1964.
- 32 Elmquist, R.: Pacemaker and defibrillators. *Acta Anaesthesiologica Scand. Supp.* 95, 1962.
- 33 Bluestone, R., and Leatham, A.: Long-term endocardial pacing for heart-block, *Lancet* 2: 307, 1965.
- 34 Lillehei, C. W., Bilgutay, A. M., Bilgutay, I., Ferlic, R. M., and Dahlstrom, I.: Vagal tuning, *Tr. Am. Soc. Artif. Int. Organs* 11: 341, 1965.
- 35 Starmer C. Whalen R., Hazards of electric shock in cardiology. *Am. Jour Cardiol.* 14: 537, 1964.
- 36 Widmann, W. D., Eisenberg, L., Levitsky, S., Mauro, A., and Glenn, W. W.: Ventricular fibrillation complicating electrical pacemaking: A comparison of direct current and radiofrequency cardiac pacemaker stimulation, *Forum* 14: 260, 1963.
- 37 Holcomb, W. G., Anagnostopoulos, C. E., and Glenn, W. W. L.: A new method of determining tissue resistance by the reflectometer principle for use with implanted RF pacemaker receivers; laboratory and clinical observations on cardiac, bladder and phrenic nerve pacemakers, *Tr. New York Acad. Sc.* 27: 894, 1965.
- 38 Parsonnet, V., Gilbert, L., Zucker, I. R., and ASA, M. M.: Complications of the implanted pacemaker, *J. Thoracic & Cardiovas. Surg.* 45: 801, 1963.
- 39 Sowton, E., and Davies, J. G.: Investigations of failure of artificial pacing, *Brit. M. J.* 1: 1470, 1964.
- 40 Lawrence, G. H., Paine, R. M., and Hughes, M. L.: Management of complications associated with the use of implantable electronic cardiac pacemakers for the relief of complete heart block, *Am. J. Surg.* 110: 177, 1965.
- 41 Morirs, J. D., Judge, R. D., Leininger, B. J., and Vontz, F. K.: Clinical experience and problems encountered with an implantable pacemaker, *J. Thoracic & Cardiovas. Surg.* 50: 864, 1965. (Discussion).
- 42 Sprinkle, J. D., Takaro, T., and Scott, S. M.: Phrenic nerve stimulation as a complication of the implantable cardiac pacemaker, *circulation* 28: 114, 1964.
- 43 Bilgutay, A. M., and Lillehei, C. W.: Treatment of hypertension with an implantable electronic device, *J. A. M.* 191: 113, 1965.
- 44 Griffith, L. S. C., and Schwartz, S. I.: Reversal of renal hypertension by electrical stimulation of the carotid sinus nerve, *Surgery* 56: 232, 1964.

#### ESTIMULACION DE INTESTINO.

- 45 Katona, F., Benyo, I., and Lang, I.: Experiences in the application of quadrangular current for direct electro-treatment of adynamic ileus and acute postoperative intestinal paralysis, *Wien. Wchnschr.* 71: 918, 1959.

- 46 Bilgutay, A. M., Wingrove, R., Griffen, W. D., Nakib, A., Bonnabeau, R. C., and Lillehei, C. W.: Gastrointestinal pacing, Univ. Minnesota M. Bull, 36: 70, 1964.
- 47 Bilgutay, A. M., Wingrove, R., Griffen, W. O., Bonnabeau, R. C., and Lillehei, C. W.: Gastrointestinal pacing: A new concept in the treatment of ileus, Ann. Surg. 158: 338, 1963.
- 48 Quast, D. C., Beall, A. L., and De Bakey, M. E.: Clinical evaluation of the gastrointestinal pacer, Surg. Gynec. Obst. 120: 35, 1965.

#### ESTIMULACION DE VEJIGA

- 49 Steward, C. C.: Electrical excitibilidad of the bladder, Am. J. Physiol. 4: 185, 1900.
- 50 Symposium on the neurogenic bladder, Feb. 18-20, Duke University, Durham. N. C.
- 51 Boyce, W. H., Lathem, J. Ernest, and Hunt, L. D.: Research related to the development of an artificial electrical stimulator for the paralyzed human bladder: A review, Tr. Am. A. Genitourin. Surg. 55: 81, 1963.
- 52 Habib, H. N.: Neural trigger points for evacuation of neurogenic bladder by electro stimulation, S. Forum 14: 489, 1963.
- 53 Bradley, W. E., Wittmers, L. E., and Chou, S. N.: An experimental study the treatment of the neurogenic bladder, J. Urol. 90: 575, 1963.

#### ESTIMULACION DE DIAFRAGMA Y FRENICO

- 54 Sarnoff, S. J., Hardenbergh, E., and Whittenberger, J. L.: Electrophrenic respiration, Am. Physiol. 155: 1. 1948.
- 55 Sarnoff, S. J., Whitenberger, J. L.: and Hardenbergh, E.: Electrophrenic respiration; mechanism of the inhibition of spontaneous respiration, Am. J. Physiol. 155: 203, 1948.
- 56 Daggett, W. M., Piccinini, J. C., and Austen, W. G.: Intravenous electrical stimulation of the phrenic nerve: A new technique for artificial respiration, S. Forum 16: 177, 1965.

## ANEMIA DE FANCONI EN ADULTOS

### PRESENTACION DE UN CASO

DRES. IVAN MOLINA V. +  
ROBERTO LOPEZ M. ++

Hace 40 años que Fanconi describió un tipo especial de anemia hipoplástica familiar que la llamó "anemia familiar como la perniciosa". Se acompañaba también de leucopenia, trombocitopenia y varias anomalías congénitas como la microcefalia, atrofia testicular, etc. también se llama panmieloptisis, anemia constitucional y pancitopenia familiar con anomalías congénitas.

En la literatura médica Colombiana no ha sido informado hasta el presente ningún caso de esta entidad. Hasta 1963 apenas se habían publicado 75 casos en el mundo.

El objetivo fundamental del presente trabajo es el informar un caso de anemia de Fanconi en un paciente adulto, a quien se le practicó necropsia que indudablemente ayudó a confirmar los hallazgos clínicos y hematológicos. También hace interesante el que hubiera sido en un enfermo de 27 años ya que la inmensa mayoría de los hasta ahora informados han sido en los primeros años de su vida.

PRESENTACION DEL CASO. J.E.C. de 27 años de edad, natural y procedente de Ebéjico, casado, sin hijos, agricultor.

- 
- + Profesor.  
++ Residente, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia.

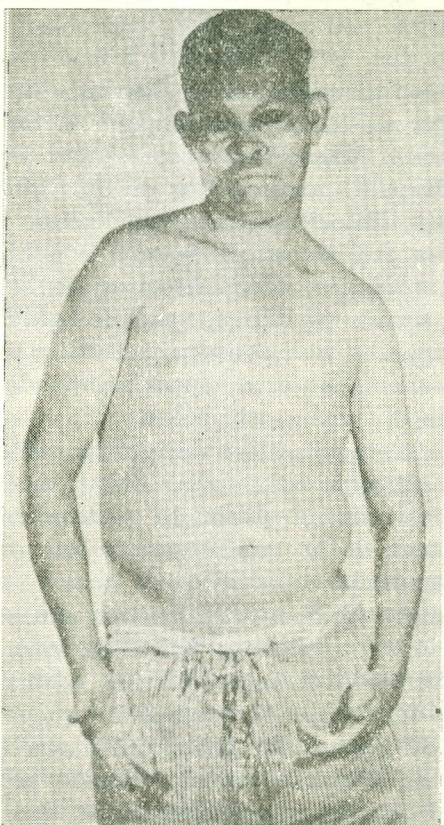
Consultó en octubre de 1964 por epistaxis a repetición, hematemesis y melenas en una sola ocasión, astenia y anorexia. Se le da de alta en enero de 1965 y vuelve a ingresar por la misma sintomatología en junio de 1965 y en septiembre del mismo año, excepto que en estos dos ingresos no presentó hematemesis ni melenas. En enero de 1966 ingresa por epistaxis severa y muere en estado de anemia intensa con proceso infeccioso.

Había sufrido sarampión, tosferina, gripas y uncinariasis. No hay antecedentes de ingestión de tóxicos. Según sus familiares siempre había sido anémico.

Tres de sus 6 hermanos murieron cuando pequeños, los demás son sanos. Fue imposible obtener el dato de la causa de muerte de sus hermanos.

Al examen físico se encontró un paciente oligofrénico, extremadamente pálido. P. A. 110/65. Pulso 88/minuto. Temp. 37° C. Respiraciones 26/minuto. Cabeza: aplanamiento parietal derecho. Ojos: conjuntivas pálidas. Boca: mucosas pálidas, caries dentales múltiples. Corazón: soplo sistólico grado I, audible en foco pulmonar y acceso-rio aórtico. Abdomen: pequeño lipoma en epigastrio, sin masas anormales, ni megalias, Genitales: testículos atróficos. Extremidades: deformidad congénita de pie izquierdo (cavus), el dedo pulgar de la mano izquierda era más delgado que el del lado opuesto. Atrofia muscular leve de extremidades izquierdas. Neurológico: hiperreflexia osteotendinosa más acentuada en el lado izquierdo, hemiparesia espástica izquierda. Piel pálida, equimosis en párpado superior izquierdo, tenue pigmentación color café con leche en cuello y brazos. El resto de órganos y sistemas se encontró dentro de límites clínicos normales.

Exámenes de Laboratorio.— Coprológico: áscaris +, anquilostomas +, tricocéfalos +, amiba histolytica ++. Citoquímico de orina normal. Glicemia 95 mgs%, urea 30 mgs%. Esputo para BK negativo. Aminoácidos en orina normales. T. de protombina 13" control 12". Potasio 4.4 mEq/L, sodio 136 mEq/L, cloro 102 mEq/L, reserva alcalina 28 mEq/L. Rx de tórax normal. Radiografía de senos paranasales: opacidad de los frontales, en los maxilares se aprecia moderado engrosamiento de la mucosa. Las radiografías de huesos de ls manos y de los antebrazos muestran que tanto el cúbito como el radio izquierdos son más delgados que los del lado derecho y que hay un pequeño acortamiento de la última falange del pulgar de la mano izquierda. Biopsia testicular: "en el estroma hay nidos de células intersticiales de Leydig. Los túbulos se presentan dilatados con basal engrosada y no hay en



**Fig. N° 1 - Muestra el paciente al cual se refiere el presente artículo, con las deformidades del miembro superior izquierdo.**

ellos línea espermogénica; muchos muestran atrofia y fibrosis hialina". Estudio hematológico: Hb F 4.4% de la total, eritrocitos 1'270.000/mm<sup>3</sup>. Hb 4.4 gs%, Hto. 13.; P.V.C. 100; P.H.C. 34, P.C.H.C. 33%. Reticulocitos 0.6%, anisocitosis ++, hipocromía + Plaquetas 12.000. Leucocitos 2.750/mm<sup>3</sup>. N 16%, en banda 5% eosinófilos 1%, linf. 75%. Medula ósea: Neutrófilos 2%, banda 11%, metamielocitos 7% mielocitos neut. 19%, promielocitos 2%, eritroblastos ortocromáticos 14%, eritroblastos poli-crom. 15%, eritroblastos basófilos 11%, Linf. 31%, plasmocitos 19%. Relación leucoeritropoyética 100/40. Serie granulocítica con disminución de elementos maduros; serie plasmocítica: hiperplasia, se ven formas inmaduras. Serie roja: con maduración normoblástica. Megacariocitos presentes. Un control de mielograma 10 días después muestra una medula ósea aplásica; serie granulocítica aplásica, linfocitosis relativa, discreto aumento de plasmocitos y de células reticulares. Serie roja con hiperplasia relativa y maduración normoblástica. Megacariocitos no se ven. Posteriores controles tanto de sangre periférica como de medula ósea muestran prácticamente los mismos hallazgos ya narrados excepto que la intensidad de dichas anomalías eran menos acentuadas durante los períodos de mejoría de la anemia del paciente.

El paciente fue tratado a base de: Antiparasitarios, prednisona, testosterona y transfusiones sanguíneas con lo cual inicialmente se obtuvo mejoría transitoria. A pesar del tratamiento médico el paciente muere en estado de anemia intensa y con proceso septicémico a partir de otitis supurada.

Estudio Anatomopatológico.— Al examen externo se comprueban los hallazgos narrados en el examen físico. Se encontró además equimosis múltiples, ulceración en labio inferior, edema de extremidades inferiores y atrofia testicular. Al examen interno se encontró: cerebro pequeño de 1.080 gramos. En sustancia blanca (centro oval) formaciones quísticas de diferente tamaño. Hígado grande con pigmentación ocre y ligero cambio graso. Ulceraciones irregulares en el ciego y en la parte inicial del colon ascendente. Petequias múltiples en tubo digestivo, pulmón, riñones, corazón y bazo. El estudio microscópico mostró: gangrena gaseosa post-mortem en sistema nervioso central. Hipoplasia de medula ósea severa. Atrofia testicular con hiperplasia de células intersticiales. Pielonefritis crónica discreta. Hemorragias petequiales sistémicas. Accesorios: cambios carenciales sistémicos. Hiperplasia de células eosinófilas de hipófisis.

Los hallazgos anatomopatológicos están de acuerdo con el diagnóstico de anemia de Fanconi.

## Estudio Citogenético—.

Número de mitosis Controladas	3.136	
Con 46 cromosomas	2.700	85%
Con más de 46 cromosomas	100	3.2%
Con menos de 46 cromosomas	70	3.0%
Polisomias	266	8.5%

Genotipo: 44 + XY con algunas anomalías aún en estudio.

## DISCUSION

Fanconi en 1927 describe a tres niños con anemia, trombocitopenia, pigmentación de piel, microcefalia, retardo del crecimiento, hipoplasia testicular, reflejos osteotendinosos vivos y estrabismo convergente (1). En 1947 Estren y Dameshek (20) informan 8 casos de dos familias con anemia aplásica sin otras anomalías congénitas; Mc Donald y Goldschmidt (2) comentando estos 8 casos opinan que su naturaleza familiar parece unirlos al síndrome de Fanconi. Eillen, O' Neill y Varadi (4) describen un caso de anemia congénita de Fanconi en una niña sin otras anomalías asociadas, cuya madre —en la niñez— tuvo anemia aplásica que remitió, y luxación congénita de cadera. Según Nilsson (15) todos estos casos deben ser considerados como una variante del síndrome de Fanconi.

La causa es desconocida—. Se acepta que es hereditaria debida a gene recesivo, sin embargo es posible que existan casos esporádicos debidos a mutación espontánea del gene. Los síntomas no aparecen generalmente hasta cuando el paciente tiene varios años de edad, la razón para esto no ha sido dilucidada. Bernard, citado por Horeau (9), estima que los antecedentes familiares se encuentran en el 25%, pero otros autores (12) los evalúan en aproximadamente 58%. Los hermanos del enfermo a veces son portadores de pancitopenia sin ninguna manifestación extra-hematológica y por el contrario otros miembros de la familia tienen anomalías congénitas sin trastorno hematológico (22). Desafortunadamente no fue posible examinar a los familiares de nuestro paciente.

No parece haber preponderancia racial o geográfica. Hasta 1958 se habían descrito 67 casos en la literatura mundial. El síndrome es más frecuente en hombres que en mujeres, 65% hombres (12).

Es mucho más frecuente entre 4 a 12 años de edad habiéndose encontrado sin embargo en edades extremas entre 3 días (11) y 30 años. El síndrome en adultos es excepcionalmente raro (13-9) hasta 1960 únicamente habían sido descritos 4 casos en que los síntomas aparecieron después de la segunda década. (15).

falange proximal eran más delgados en un lado que en otro, lo que sucede en el caso que comentamos pero a nivel de cúbito y radio izquierdos que son más delgados que los del lado derecho. Las anomalías renales pueden ser: riñón en herradura, atrofia, ptosis congénita, etc.

En 1965 London y Drukker (5) reportan el primer caso de anemia de Fanconi asociada a hidrocefalia y anormalidad tiroidea. En el caso que presentamos encontramos microcefalia y aplanamiento del hueso parietal derecho. Había además una hemiparesia cerebral infantil del lado izquierdo, que muy probablemente tiene relación con la deformidad craneana; no hemos encontrado, al revisar la literatura ningún caso con hemiparesia o hemiplegia cerebral infantil.

Bryan (16) describe cuatro hombres de un grupo familiar que tenían fenómenos de disqueratosis congénita, el cual es un síndrome que comprende poikilodermia vascular atrófica, distrofia ungueal y leucoplasia oral; además tres miembros de la familia presentaban cambios hematológicos compatibles con anemia hipoplástica de Fanconi. De acuerdo con lo encontrado en estos tres casos y lo observado en siete casos similares de la literatura, se cree que las anomalías asociadas con disqueratosis congénita deben ser consideradas como una variante más amplia de los diversos defectos congénitos abarcados por el síndrome en discusión. Es digno de anotar, que cuando las malformaciones son poco notables el diagnóstico etiológico de esta enfermedad puede pasar desapercibido, por lo que deben ser investigados en todo paciente con anemia aplástica sin causa aparente que la explique.

La evolución es progresiva hasta la muerte—. Con relativa frecuencia un proceso infeccioso es el que desencadena o apresura su iniciación; mueren generalmente por hemorragia o por proceso infeccioso.

Los hallazgos hematológicos de este síndrome, se pueden resumir así: El recuento de glóbulos rojos suele encontrarse entre uno y tres millones, generalmente la anemia es normocítica pero a veces se encuentra macrocitosis; se ha demostrado además anisocitosis y poikilocitosis; eritroblastosis entre 1 y 7% y aumento discreto de reticulocitos; la posibilidad de hemólisis ha sido discutida pero en la gran mayoría de los casos no se observa. En el presente no se observó ningún dato que sugiera hemólisis. La prueba de Coombs es siempre negativa. Los leucocitos se encuentran generalmente entre 2.000 y 6.000 por mm<sup>3</sup>. Las plaquetas en la mayoría de los casos están por debajo de 50.000 por mm<sup>3</sup>.



Los estudios de medula ósea muestran lo siguiente: disminución o desaparición precoz de magacariocitos, merma de la serie blanca neutrófila como también moderada linfocitosis, déficit de la serie eritroblástica en sus valores absolutos. En ocasiones se observan focos eritroblásticos con maduración buena o más frecuentemente detenida. Los mielogramas seriados muestran como la medula evoluciona hacia la aplasia. La biopsia suele mostrar medula con infiltración grasa, fibrosis y actividad celular disminuída, menos frecuentemente normal o aumentada (6). Como puede observarse, el estudio hematológico de nuestro paciente concuerda con los hallazgos sanguíneos que acabamos de describir.

Hemoglobinas anormales (Hb J.) se han encontrado en pocos casos. Toda hemoglobina fetal en niños de más de 3 años y personas mayores superior al 2% del total debe considerarse patológico. El individuo normal posee en su sangre como máximo 2% de Hb F y 3% de Hb A<sub>2</sub>, constituyendo el resto de su hemoglobina la A<sub>1</sub>. La Hb fetal aumenta en anemia hemolítica mediterránea o talasemia pero en esta entidad, es más característico el aumento de Hb A<sub>2</sub> ya que la Hb fetal puede estar elevada también en anemia perniciosa, mieloma múltiple, anemia aplástica y en el embarazo molar (10). Shahidi y Colaboradores (1962) demostraron de manera concluyente el aumento constante de la Hb fetal tanto en anemia aplástica congénita como en la adquirida y hallaron la Hb fetal aumentada en todos sus pacientes (8 de anemia aplástica adquirida y 9 con anemia de Fanconi). La Hb fetal disminuye de manera apreciable durante la remisión de las anemias aplásticas adquiridas y en cambio en las congénitas muestra oscilaciones sin llegar a disminuir notablemente (10). En el caso que presentamos la Hb fetal fue de 4.4% a pesar de ser determinada durante un período de remisión de la enfermedad y haber recibido transfusiones sanguíneas unos pocos días antes. Los mismos autores ponen de manifiesto que el aumento de dicha Hb puede incluso preceder a la instalación de la pancitopenia y que por lo tanto constituye una anomalía precoz. Los cambios de la Hb fetal en las anemias congénitas aplásticas no pueden relacionarse de manera evidente con la mejoría o empeoramiento de la afección. La causa de este retorno a la época fetal con formación de Hb F en el curso de las anemias aplásticas no está aclarada (10). Las leucemias y neoplasias malignas han sido más frecuentes en pacientes con anemia de Fanconi y en miembros familiares (19).

Recientemente Swift y colaboradores encuentran trastornos cromosómicos en fibroblastos y células de medula ósea en dos pacientes

hermanas con anemia de Fanconi. Lo anterior indica que la anomalía es ampliamente manifiesta en varios tejidos y puede dar una explicación más clara del síndrome (19).

Las células de los pacientes estudiados por Swift y colaboradores (19) mostraron las mismas anomalías a las provocadas por irradiación, infección viral, o sustancias radiomiméticas. Las aberraciones cromosómicas de pacientes con anemia de Fanconi, pueden aparecer espontáneamente y puede indicar una susceptibilidad aumentada heredada a la alteración de los cromosomas por agentes externos (19-24). Las anomalías cromosómicas no se encuentran en todos los casos de anemia aplásica constitucional. Bloom y colaboradores no hallaron alteración de los cromosomas en dos de sus pacientes, ni pudieron establecer correlación entre las anomalías congénitas o la severidad de los hallazgos hematológicos y los disturbios cromosómicos (24).

TRATAMIENTO.— Rohr, Dacie y Estren (citados por Dawson 14) informan buenos resultados después de la esplenectomía. Un paciente de Dacie estuvo aliviado por 10 años después de la operación. Reinhold (22) cree que la esplenectomía debe hacerse únicamente cuando haya evidencia de eritropoyesis. La mayoría de los autores entre ellos: Estren y Neumark (22), opinan que el efecto de la esplenectomía es transitorio y que las transfusiones de sangre es el tratamiento de mayor valor. Debido a la necesidad de múltiples transfusiones existe el peligro de hepatitis y cirrosis post-necrótica (7). El pronóstico de la anemia aplásica congénita ha sido mejorada por la introducción por Shahidi y Diamond (17-6) del tratamiento combinado de testosterona y esteroides. Con el fin de reducir los efectos colaterales de la testosterona se han ensayado esteroides anabólicos, habiéndose obtenido buenos resultados por Seip (18) en 2 casos tratados con methandrosterone y prednisona y por Khalil e Ibrahim (8) en uno de los dos casos con fluoxymesterone y dexametasona. Iguales beneficios ha obtenido Mc Kay (3).

### RESUMEN

Se presenta y discute un caso de síndrome o anemia de Fanconi en el adulto. Se insiste en la importancia de buscar anomalías congénitas en aquellos casos de anemia aplásica cuya causa es desconocida. Se hace un breve resumen de la literatura sobre el tema.

### SIPNOSIS

A case of adult Fanconi's anemia is presented. The importance of searching for congenital anomalies in cases of aplastic anemia of unknown origin is stressed and the pertinent literature reviewed.

Agradecemos al Dr. Alberto Restrepo M., Director del Servicio de Hematología del Hospital Universitario San Vicente de Paul, al Dr. Raúl Sánchez, Residente del Departamento de Anatomía Patológica, y al Dr. Rafael Elejalde, Médico Interno, quienes llevaron a cabo el estudio hematológico, anatomopatológico y cromosómico del caso publicado.

#### REFERENCIAS:

- 1 Wintrobe, Clinical Hematology, Fifth Edition. Philadelphia, Lea & Febiger, 1961, pág. 561-562.
- 2 Mc Donald, Robert y Goldschmidt, Basil. Pancytopenia with congenital defects (Fanconi's anaemia). Arch. Dis. Child. 35: 367-372, 1962.
- 3 Mc Kay, Eric. Congenital hypoplastic anaemia: Report of two cases. Arch. Dis. Child, 37: 662-66, 1962.
- 4 O' Neill, Eileen M. y Varadi, Stephen, Neonatal aplastic anaemia and Fanconi's anaemia. Arch. Dis. Child. 38: 92-94, 1963.
- 5 London, Ruth, Drukker, Aharon y Sandbank, Uri. Fanconi's anaemia with hydrocephalus and thyroid abnormality Arch. Dis. Child. 40: 89-92, 1965.
- 6 E. R. Movitt, F. Magnum and Porter, Idiopathic True Bone Marrow Failure. Am. J. of Med. 34: 500-511, Ap. 63.
- 7 Fanconi's anaemia and hepatic cirrhosis, clinicopathologic conference. Washington University School of Medicine. Am. J. Med. 39: 464-475, 1965.
- 8 Khalil Mostafa, Ibrahim Abdel - Hadi. The treatment of aplastic anaemia with anabolic steroids. Acta Pediátrica 51 201-3, March, 1962.
- 9 Horeau, J. y otros. Pancytopenie chronique idopathique avec malformations multiples: maladie de Fanconi de l' adulte? Nouv. Rev. Franc. Hemato. 3: 615-19, sept./oct. 1963.
- 10 Farreras Valenti; P. y otros. Aumento de la hemoglobina fetal en las anemias aplásticas. Rev. Clin. Esp. 87: 94-97, 31 oct. 1962.
- 11 Hyatt, Herman W. Congenital Hypoplastic anemia. Arch. Pediat. 79: 217, 22 jun. 1962.
- 12 Schiaffino, A. Lombardero, M. y Temesio. Nelly. Anemia aplástica familiar. Tipo Fanconi. Arch. Pediat. Uruguay 32: 450-60. Ag. 1961.
- 13 Rohr. Karl. Familial Panmyelophthisis; Fanconi syndrome in adults. Blood, 4: 130-41, feb. 49.
- 14 Dawson, Jean P. Congenital pancytopenia asociated with multiple congenital anomalies (Fanconi type). Pediatrics. 15: 325-35, mar. 1955.
- 15 Nilsson, Rars R. Chronic Pancytopenia with multiple congenital abnormalities (Fanconi's anaemia). Acta Pediat. (Stokholm) 49: 518-29, 1960.
- 16 Bryan H. G. y Nixon, R. K. Diskeratosis congenita and familial pancytopenia. JAMA 192: 203-208, 19 abr. 1965.
- 17 Shaidi, N. T. and Diamond, L. K. Testosterone induced remission in aplastic anemia. Amer. J. Dis. Child. 98: 293, 1959.
- 18 Seip Martin. Aplastic Anemia Treated with anabolic steroids and corticosteroides. Acta Pediatric 50: 561-564, 1961.
- 19 Michael R. Swift, Kurt Hirschhorn. Fanconi's Anemia. Inherited susceptibility to chromosome in various, tissues, Annals Internal Medicine. Vol. 65: 496-503, septiembre 1966.
- 20 Estren Solomon, Dameshek William. Familial Hipoplastic Anemia of Childhood. Amer. J. Dis. Child. 73: 671-687, 1947.
- 21 Volpe, A. Ramón Guerra, etc. Síndrome de Anemia aplástica familiar asociado a hipocrecimiento y diabetes renal. Arch. Pediat. Uruguay 23: 715-17, 1952.
- 22 Reinhold, J. D. L. Neumark, E. etc. Familial hipoplastic anemia with congenital abnormalities (Fanconi's Syndrome). Blood, 1: 915, 1952.
- 23 Atamer M. A. Blood Diseases. New York. Grune & Stratton, 1963, pag. 206-212.
- 24 Gerald E. Bloom, Sussan-Warner, etc. Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia. The New England Journal of Medicine: 274: 8, 14, Jan. 6, 1966.

## FUNCION RENAL EN PACIENTES ANEMICOS

- Dr. Oscar Lema (1)  
Dr. Edgar Sanclemente (2)  
Dr. Alvaro Toro (3)  
Dr. Hernán Vélez (4)

### INTRODUCCION

El estudio de función renal en pacientes anémicos es un área poco explorada y pocas referencias bibliográficas se pueden conseguir con respecto a este tema. Los trabajos desde este punto de vista demuestran que en pacientes anémicos de diferente etiología (incluyendo algunos de ellos con anemia de células falciformes), existe una disminución considerable de la filtración glomerular medida por inulina y del flujo plasmático renal, medido por el paraminohipurato. Así mismo se ha informado que el TM de glucosa en pacientes con anemia se encuentra dentro de los límites normales (1-2-3).

Los hallazgos en pacientes desnutridos demuestran que hay una disminución de la función después de dieta adecuada en proteínas (4). Los trabajos de los mexicanos (5), indican que en niños desnutridos existe una incapacidad para concentrar la orina. Así mismo,

- (1) Profesor Auxiliar, Sección de Nutrición.
- (2) Profesor Auxiliar.
- (3) Profesor Agregado, Sección de Nefrología.
- (4) Profesor Agregado, Jefe de la Sección de Nutrición, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

estudios hechos por los ingleses (6), han podido demostrar que el contenido total de potasio en pacientes desnutridos está muy disminuído. Otro hecho interesante de anotar es el hallazgo de la fosfaturia encontrada en este tipo de pacientes (7).

El objeto de este estudio es tratar de analizar la función renal en un grupo de pacientes con anemia de tipo ferropénico, que además presentaba algún grado de desnutrición.

### MATERIAL Y METODOS

Doce pacientes con el diagnóstico de anemia ferropénica fueron admitidos a la Sala Metabólica de la Sección de Nutrición del Departamento de Medicina Interna. Las edades de estos pacientes variaron entre los 12 y los 49 años; 9 fueron del sexo masculino y 3 del sexo femenino. Todos los pacientes mostraron claros signos clínicos de desnutrición que comprendían, edemas de las extremidades, alteraciones del cabello, alteraciones de la piel; el peso de los pacientes era inferior al que debería corresponder a su talla. La desnutrición protéica se pudo comprobar en 6 pacientes por aminograma y en 2 pacientes por electroforesis de proteínas.

La totalidad de los pacientes estudiados provenían de zonas alejadas a la ciudad, en donde las condiciones económicas son muy bajas y consultaron al Hospital por sintomatología de anemia y desnutrición.

Como criterio de selección de los pacientes se tuvo el de presentar una anemia de tipo ferropénico que se comprobó por un estudio hematológico completo que comprendía determinación de hematocrito, hemoglobina, medula ósea, hierro sanguíneo (8) y extendido de sangre periférica. Además se les efectuaron estudios para comprobar el estado de nutrición con determinación de proteínas totales, electroforesis de proteínas (9), cromatografía del suero para aminoácidos (10) y colesterol total (11).

Luego de ser admitidos a la Sala Metabólica los pacientes fueron sometidos a un examen clínico y a una serie de exámenes de laboratorio que comprendía citoquímico de orina y urocultivo con recuento de colonias, una urografía excretora para descartar un problema renal que pudiera interferir con los futuros estudios. Todos los pacientes fueron mantenidos en una dieta con 1 gm de proteínas por kilo de peso y calorías de acuerdo con los requerimientos establecidos por la F.A.O. (12). A los pacientes no se les efectuó ningún tratamiento durante el tiempo del estudio.

Para el estudio de función renal se utilizaron las siguientes pruebas las cuales se efectuaron en el siguiente orden cronológico:

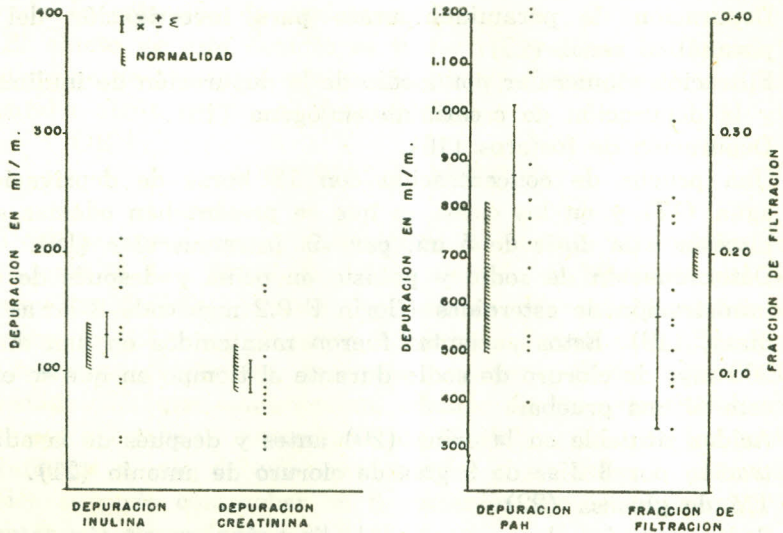
- 1.) Depuración de paraminohipurato para investigación del flujo plasmático renal (13).
- 2.) Filtración glomerular por medio de la depuración de inulina (14) y la depuración de creatinina endógena (15).
- 3.) Depuración de fosfatos (16).
- 4.) Una prueba de concentración con 18 horas de privación de agua (17) y en los casos en que se presentaban edemas se usó pitresín a la dosis de 5 u.i. por vía intramuscular (18).
- 5.) Determinación de sodio y potasio en orina y después de la administración de esteroides (florín F 0.2 mgs cada 8 horas por 3 días), (19). Estos pacientes fueron mantenidos en una dieta de 200 mgs de cloruro de sodio durante el tiempo en que se efectuó esta última prueba.
- 6.) Acidez titulable en la orina (20) antes y después de la administración por 3 días de 9 gms de cloruro de amonio (21).
- 7.) TM de glucosa (22).
- 8.) Sodio, potasio, cloro, reserva alcalina, úrea y creatina en suero.

### RESULTADOS

En el cuadro N° 1 se pueden observar los valores de edad, sexo, peso, superficie corporal, hemoglobina, hematocrito, medula ósea, proteínas totales, albúmina, gamaglobulina, aminograma y colesterol. Como se ve en el presente cuadro, la mayoría de los pacientes eran anémicos con una anemia microcítica hipocrónica; 3 de los pacientes presentaron anemia de tipo megalobástico demostrada por medula ósea. Las edades están entre los 12 y los 49 años. El peso es subnormal en todos los pacientes lo mismo que la superficie corporal. Únicamente dos de los pacientes presentaron albúmina baja, 3 y 2.3 gms% y 5 pacientes presentaron aminograma compatible con desnutrición. Sin embargo clínicamente todos mostraron alteraciones marcadas de desnutrición.

En la gráfica N° 1 presentamos los estudios de función renal con relación al glomérulo; se observaron los valores de depuración de inulina y de depuración de creatinina corregidas a  $1.73 \text{ m}^2$ .

En la misma gráfica se observa el flujo plasmático renal y la fracción de filtración medidos con el paraminohipurato y corregidos también a una superficie corporal de  $1.73 \text{ m}^2$ . Los resultados demues-



Graf. N° 1 - Valores de depuración de inulina, creatinina y paraminohipurato en pacientes anémicos.

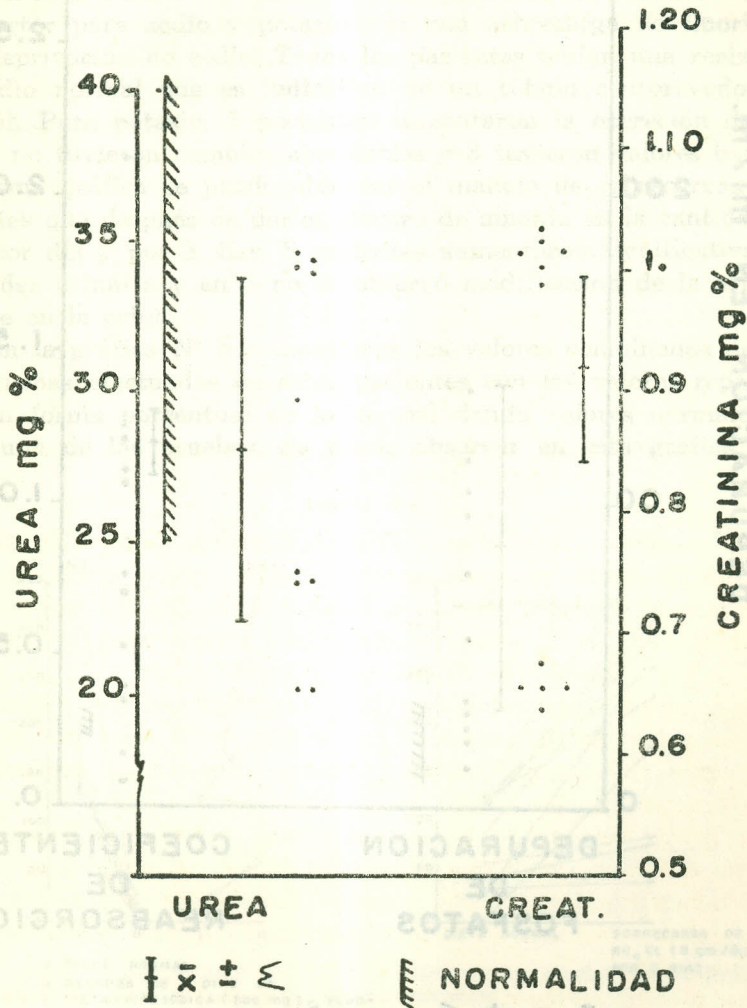
tran una dispersión muy grande de los valores de depuración de inulina en los diferentes pacientes con una media para el grupo de 134.6 ml. por minuto con una desviación estandard de 22.6 ml. por minuto. Sin embargo existen 5 pacientes con cifras superiores a 150 ml. por minuto y 4 por debajo de 99 ml. por minuto.

La depuración de creatinina tuvo también una dispersión muy grande en todos los pacientes con una media de 94.4 ml. por minuto, más o menos 10.7 ml. por minuto; como en el caso de la inulina existen variaciones amplias.

En la depuración de paraminohipurato también se observó el fenómeno anterior; existe una dispersión en los pacientes pero la media aritmética fue de 870, más o menos 156. La fracción de filtración da un resultado también de dispersión grande con una media de 16%, más o menos 8%.

Una medida indirecta del filtrado glomerular son la úrea y la creatinina sanguíneas. En la gráfica N° 2 se presentan estos valores pudiéndose observar que existen valores dispersos de úrea y de creatinina mirados individualmente.

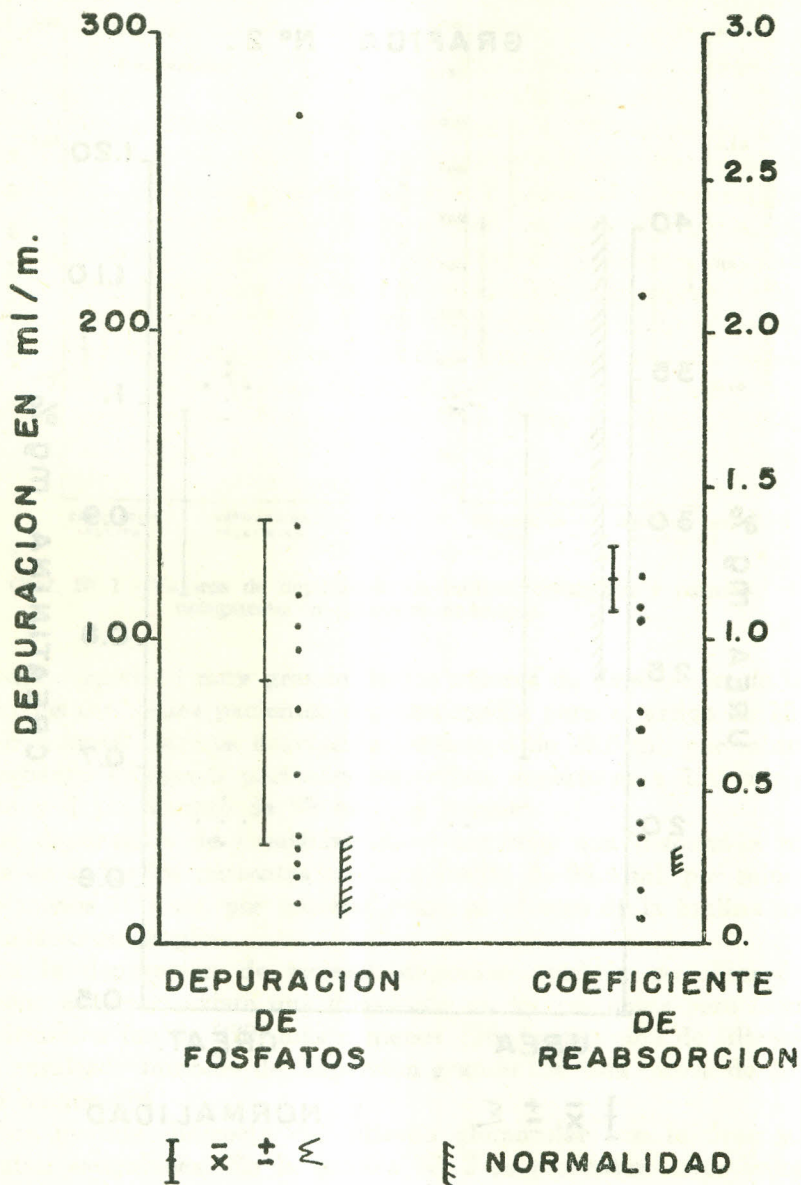
GRAFICA Nº 2.



Graf. Nº 2-Valores de úrea y creatinina sanguínea en pacientes anémicos.



GRAFICA N° 3. 5.8



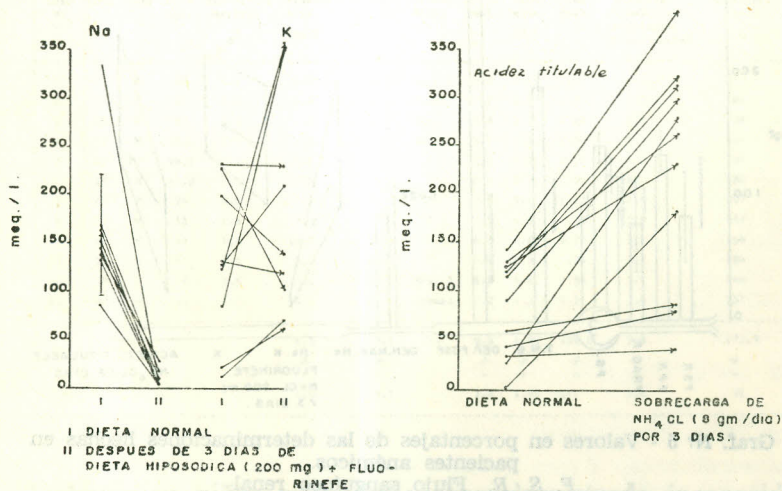
Graf. N° 3 - Depuración de fosfatos y coeficiente de reabsorción en pacientes anémicos. El plumaje representa la normalidad. Nótese la dispersión de los valores.

En la gráfica N° 3 se puede observar que la depuración de fosfatos en estos pacientes es extremadamente alta con valores de 82.06, más o menos 59. El fósforo sanguíneo fue normal y la fosfaturia fue alta. El coeficiente de reabsorción expresado en depuración de creatinina sobre depuración de fosfatos es muy alto con un valor medio de 1.21, más o menos 15.

En la gráfica N° 4 vemos la función del tubo contorneado distal y colector para sodio y potasio con una sobrecarga de fluorín F y una deprivación de sodio. Todos los pacientes tenían una reabsorción de sodio normal que es indicativo de un túbulo contorneado distal normal. Para potasio, 5 pacientes aumentaron la excreción de potasio, 2 no tuvieron cambios apreciables y 3 tuvieron valores bajos. En la misma gráfica se puede observar el manejo de sobrecargas ácidas y vemos que después de darles cloruro de amonio en la cantidad de 8 gms por día y por 3 días, 8 pacientes aumentaron significativamente la acidez urinaria y en 3 no se observó modificación de la acidez titulable en la orina.

En la gráfica N° 5 presentamos los valores combinados de todas las pruebas efectuadas en estos pacientes con los valores representados en forma porcentual de lo normal dando valores normales para cada una de las pruebas. Se puede observar en esta gráfica que el

GRAFICA N° 4.

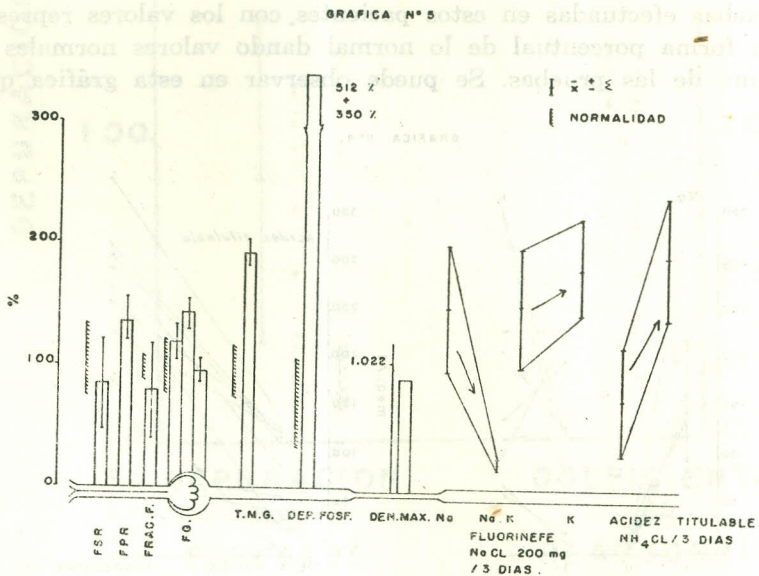


Graf. N° 4 - Valores de sodio y potasio urinarios en pacientes anémicos antes y después de una dieta hiposódica por 3 días y acidez titulable en los pacientes después de la sobrecarga ácida

flujo sanguíneo renal a pesar de la dispersión tan grande, está por debajo de lo normal; en cambio el flujo plasmático renal está aumentado por encima de lo normal y la fracción de filtración en la mayoría de los pacientes está disminuída. En relación con el glomérulo, la depuración de inulina es normal y alterada cuando se hace simultáneamente con el TM de la glucosa. La depuración de creatinina está dentro de los límites normales.

El TM de glucosa está extremadamente alto con valores de 831.2 gms, más o menos 11, o sea un valor de más del 200% de lo normal. La depuración de fosfatos nos indica que en estos individuos el manejo del fósforo está alterado. El túbulo contorneado distal, medido desde el punto de vista de retención de sodio y excreción de potasio en una dieta libre de sodio y después de dar fluorín F muestra que tiene una función normal, así como el mismo túbulo contorneado distal medido por la sobrecarga de ácido.

Hay una disminución en la capacidad de concentración de estos pacientes.



Graf. N° 5 - Valores en porcentajes de las determinaciones hechas en pacientes anémicos.

F. S. R. Flujo sanguíneo renal

F. P. R. Flujo plasmático renal

FRAC. F. Fracción de filtración

F. G. Filtración glomerular medida por insulina y creatinina

DEN. MAX. Densidad máxima

## DISCUSION

Estudios experimentales y en humanos con anemia crónica de diferente etiología han demostrado que el flujo sanguíneo renal, el flujo plasmático renal y la fracción de filtración y la filtración glomerular estaban reducidos (1-2-3). Gordillo et al (5) encontraron reducción de la filtración glomerular en kwashiorkor, y Pulman con dietas bajas en proteínas encontró disminución del filtrado glomerular y del flujo plasmático renal efectivo.

En el tipo de pacientes utilizados por nosotros, anémicos y con signos de desnutrición, los hallazgos son semejantes en lo que se relaciona al flujo sanguíneo renal y a la fracción de filtración que están disminuidas; en cambio el flujo plasmático renal tuvo valores aumentados semejantes a los obtenidos por Latorre y colaboradores (23). Vale la pena anotar que la dispersión de los valores fue muy grande. La fracción de filtración fue baja por el aumento de flujo plasmático y la disminución de la reabsorción de fosfatos en el túbulo proximal.

La densidad urinaria en el 91% de las personas después de una privación de agua es superior a 1.020 (24).

CUADRO N° 1

Caso N°	Edad	Sexo	Peso kgs.	Superficie corporal m <sup>2</sup>	Hemoglobina. gms. %	Hematocrito. %	Medula ósea.	P. T. gms %	Albúmina. gms %	Gema gms %	Relación aminoácidos esenciales. No esenciales	Colesterol mg. %
1	16	F	39	1.2	2.45	11	Meg. I	5.2	3.52	.32	---	107
2	28	M	50	1.5	6.0	22	Normal	7.2	6.3	.65	---	104
3	42	M	50	1.4	5.6	22	Meg. I	5.9	3.64	1.49	2.9	94
4	42	M	35.5	1.4	2.8	12	Normal	5.1	2.3	1.07	1.4	---
5	22	M	44.5	1.4	9.1	30	"	7.2	3.8	1.17	5.2	197
6	25	M	44.0	1.4	7.4	33	"	6.7	3.7	1.14	6.2	180
7	12	F	24	0.9	7.5	30	"	7.8	5.1	1.17	2.4	207
8	31	M	55	1.6	9.0	32	"	7.0	4.8	.98	3.8	197
9	42	M	47	1.4	10.2	32	"	6.3	3.0	2.11	5.2	164
10	25	M	47	1.5	3.5	16	"	4.9	3.3	.24	3.2	184
11	49	F	49	1.4	8.8	19	Meg. I	6.8	4.4	1.83	5.1	144
12	42	M	51	1.5	8.5	31	Normal	7.2	4.3	1.5	3.6	157
					6.3	23.1	---	6.4	4.00	106.0	3.8	172.9
					f	f		f	f	f	f	f
					-	-		-	-	-	-	-
					2.6	8.1		1.4	1.05	.11	1.6	91

Trabajos en niños malnutridos han demostrado incapacidad para la concentración urinaria (5). Este mismo hallazgo fue evidente en el grupo de pacientes estudiados por nosotros. Se ha demostrado

experimentalmente que la privación de potasio en ratas y en humanos produce alteraciones histológicas en túbulos renales consistentes en vacuolización asociados a una falla en el mecanismo de concentración. Otros estudios en desnutridos demostraron que hay una disminución del contenido total de potasio en este grupo de pacientes. Esta podría ser la explicación de nuestros pacientes, ya que sufrieron crónicamente diarrea. No obstante el manejo del potasio por el túbulo distal estudiado con la sobrecarga de esterodes (fluorín F) y la dieta pobre en sodio, fue normal en nuestros pacientes.

El manejo del sodio fue también normal, lo mismo que la respuesta del túbulo a la sobrecarga ácida.

### CONCLUSIONES

El estudio de la función renal en este grupo de pacientes con anemia ferropénica por uncinariasis y con cierto grado de desnutrición ha demostrado una serie de alteraciones en el funcionamiento renal consistentes en flujo plasmático renal y TM de glucosa aumentado, una marcada elevación de la depuración de los fosfatos y una incapacidad para concentrar la orina.

Estudios más detallados son necesarios para definir el sitio y grado de alteración.

### RESUMEN

Doce pacientes con el diagnóstico de Anemia Ferropénica fueron admitidos a la Sala Metabólica de la Sección de Nutrición, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Vicente de Paul. Las edades de estos pacientes variaron entre los 12 y los 49 años. Todos los pacientes mostraban claros signos de desnutrición con edemas de las extremidades, alteraciones del cabello, alteraciones de la piel y cambios bioquímicos en albúmina o aminograma.

Los pacientes eran anémicos con hipoferremia.

Una serie de pruebas conducentes a analizar el funcionamiento renal se efectuaron. Estas consistían en depuración de para-aminohipurato, depuración de inulina, depuración de fosfatos, prueba de concentración, determinación de sodio y potasio en orina luego de administrar esteroides. Acidez titulable de la orina antes y después de la

administración de cloruro de amonio, TM de glucosa y determinación de sodio, potasio, cloro, reserva alcalina, úrea y creatinina.

Los resultados muestran cierto grado de alteraciones en el funcionamiento renal consistentes en aumento del flujo plasmático renal y una elevación de la depuración de los fosfatos con incapacidad de concentrar la orina.

### SYNOPSIS

Twelve patients with the diagnosis of Anemia and Malnutrition were studied from the point of view of renal function. The plasma flow and the TM of glucosa were altered; it shows increase in these two parameters. The patients showed impairment for urine concentration.

### REFERENCIAS:

- 1 Levin, W. C., Gregory, R. and Bennett A.: The effect of chronic anemia on renal function as measured by Inulin and Diodrast clearances. *J. Lab. Clin. Med.* 32: 1433, 1947.
- 2 Bradley, S. E., and Bradley, G. P.: Renal function during chronic anemia in man. *Blood* 2: 192, 1947.
- 3 Reubi, F. G.: The renal extraction of PAH in anemia subjects before and after a red cell transfusion. *Clin. Sci.* 23: 213, 1962.
- 4 Pullman, T. N., Albing, A. S., Dern, R. J. and Landonne, M.: The influence of dietary protein intake on specific renal function in normal man. *J. Lab. Clin. Med.* 44: 320, 1954.
- 5 Gordillo, G., Soto, R., A., Metcoff, J., López, E., and García, L., A.: Intracellular composition and homeostatic mechanisms in severe chronic infantile malnutrition. III Renal adjustments. *Pediatrics* 20: 303, 1952.
- 6 Garrow, J. S.: Total body potassium in kwashiorkor and marasmus. *Lancet*, 2: 455, Sept. 1965.
- 7 Rasmussen, H., and Reifenshtein, E. C.: *En William's Text Book of Endocrinology*, W. B. Saunders Philadelphia and London, 3th. Ed. 1962.
- 8 Barkan, G., and B., S., Walker: Determination of serum iron and pseudo-hemoglobin iron with o-phenantroline. *J. Biol. Chem.*, 135: 37, 1940.
- 9 Wolson, W., G., Cohn, C., Calvary, E., and Ichiba, F.: Studies in serum proteins. A rapid procedure for the estimation of total proteins, true albumins, total globulin, alpha globulin in 1.0 ml. *J. Clin. Path.* 18: 723, 1948.
- 10 Whitehead, R., G., and Dean, R., F. A.: Serum amino acids. An abbreviated method of estimation and his application. *Am. J. of Clin. Nutr.* 14: 313, 1964.
- 11 Carpenter, J., K., Gotsis, A., and Hegsted, D. M.: Estimation of total cholesterol in serum by a micro method. *Clin. Chem.* Vol. 3 (4): 233, 1957.
- 12 Recommended dietary allowances (revised 1958). Washington, D. C., National Academy of Sciences. National Research Council, 1958.
- 13 Smith, Homer, Finkelstein, N., Aliminos, L., Crawford, B., and Graber, M.: *J. Clin. Invest.* 24: 388, 1945.
- 14 Roe, J. H., Epstein, J. H., and Goldstein, N. P.: "A Photometric method for the determination of Inulin in plasma and urine". *J. Biol. Chem.* 178: 839, 1949.
- 15 Brod, J., and Serota, J. H.: "The renal clearance of endogenous creatinine in man". *J. Clin. Invest.* 27: 465, 654, 1948.
- 16 Snapper, I., and Bloom, M.: *En Duncan, G., G. S. Diseases of Metabolism.* p. 1296, W. B. Saunders, Philadelphia and London. 5th Ed. 1964.

- 17 Fishberg, A. M.: Hypertension and Nephritis. 5th Ed. Lea and Febiger, Philadelphia, 1956.
- 18 Workshop on urinalysis and renal function studies. Commission on continuing education. Council on Clinical Chemistry. p. 61, Am. Soc. of Clin. Path. 1962.
- 19 Mann, G.: Comunicacion personal.
- 20 De Wardener, H. E.: Vasopressin tannate in oil and the urine concentration test. Lancet 1: 1037, 1956.
- 21 Miatelo, V. R., Morelli, O. H., Moledo, L. I., Carvajal, B. F., Falcon, O. I., Madel, R. P., Gotlieb, D., y Plans, C. J.: Nefrología, p. 113. Ed. Interamericana. Buenos Aires, 1963.
- 22 Goldring, N., and Chasis, H.: Hypertension and Hypertensive disease. The Commonwealth Found. New York, N. Y., 1944.
- 23 Duque, I., Jiménez, I., and Latorre, G.: Renal function in liver disease and malnutrition. Am. J. Med. Sci. 237: 722, 1959.
- 24 Storey, W. E.: Variations in urinary dilution and concentration among healthy males under simple standard condition. Ann. Int. Med. 34: 737, 1951.

## ESTUDIO SOBRE DESNUTRICION INFANTIL

### FACTORES SOCIO-ECONOMICOS

LUZ ESTELA CORREA	(1)
DARIO FRANCO	(2)
OSCAR LEMA	(3)
HERNAN VELEZ	(4)

### Introducción:

La desnutrición como cualquier otra enfermedad se puede describir epidemiológicamente como causada por tres factores: el agente, el huésped y el medio ambiente. En la desnutrición es todavía mucho más definitivo el estudio del medio ambiente pues éste influye más directamente en el desarrollo de la desnutrición.

En estudios anteriores hemos presentado el agente o sea la falta de ingesta y el huésped o sea el individuo con desnutrición de cualquier tipo (1, 2).

El presente estudio tiene por objeto analizar el medio ambiente tratando de valorarlo como causa de enfermedad. Para cumplir con

(1) Trabajadora Social.

(2) Instructor.

(3) Profesor auxiliar.

(4) Profesor Agregado, Jefe Sección de Nutrición, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.



este propósito se han estudiado familias que han tenido uno o más de sus miembros hospitalizados con el diagnóstico de desnutrición protéica calórica. Todos sus miembros son desnutridos, pero solo en uno o varios se hizo más manifiesto el cuadro de desnutrición clínica que hizo necesario el tratamiento hospitalario.

### **Material y métodos:**

Para el presente estudio se utilizaron 27 familias y como se mencionó arriba por lo menos uno de sus miembros había consultado por desnutrición protéica calórica requiriendo hospitalización. Todos procedían de Medellín.

Con el fin de valorar el medio ambiente en el cual vivían estos individuos se estudió el barrio, la vivienda, el estado socio-económico, la composición familiar, los hábitos alimenticios y el estado de educación y cultura.

Un solo observador visitó cada una de las familias y analizó el barrio utilizando para ello formularios en los cuales se anotaba cada uno de los factores a estudiar. Para su análisis se tuvo en consideración los recursos del barrio en relación a centros sociales, educativos, de salud y religiosos, tipo de urbanización, las facilidades de servicios públicos, la posible utilización de ellos, el tiempo de permanencia en el barrio y el lugar de donde procedían.

En la vivienda se tuvo en cuenta las facilidades físicas, el tipo de vivienda, el material de construcción, las facilidades de servicios públicos dentro y fuera de la casa y la convivencia con animales.

La familia fue estudiada utilizando formularios que nos llevan a las siguientes conclusiones: estabilidad familiar, abandono del hogar, relaciones entre los cónyuges, patología social de la familia, presupuesto y composición familiar.

El estudio socio-económico se efectuó utilizando formularios donde se consignaban el tipo de alimentación, el dinero que se dedicaba para la compra de alimentos, el ingreso per cápita, la estabilidad del trabajo y el tipo de trabajo de los cónyuges.

En relación a educación se buscó el grado de escolaridad de los cónyuges y a través de una encuesta los sistemas pedagógicos que aplicaban para el niño, las creencias con relación a los alimentos y las enfermedades, la consulta al médico y las diversiones utilizadas.

## Resultados:

En los cuadros N° 1 y 2 se presentan los hallazgos con relación a la vivienda.

Estos resultados indican la pésima condición higiénica de las habitaciones, que se refleja en el hacinamiento tan marcado; la mayoría de las viviendas tienen solamente una pieza, carecen casi todas de las más elementales condiciones higiénicas como son los servicios de letrina y agua.

### CUADRO N° 1

#### VIVIENDA

TENENCIA			TIPO VIVIENDA		
Propia	Alquilada	Prestada	Casa	Pieza	Tugurio
26%	52%	22%	33%	41%	26%
N° de familias		N° de dormitorio		Personas/cama	
18		1		4	
5		2		2.6	
4		3		2.8	

### CUADRO N° 2

#### VIVIENDA

ELIM. DE BASURAS		ELIM. EXCRETAS		
Adecuada	Inadecuada	Sanitario	Letrina	No tiene
15%	85%	18%	41%	41%
A G U A		L U Z		
Exterior	Interior	Propia	De contrab.	No tiene
63%	37%	22%	45%	33%
ILUMINACION		VENTILACION		
Adecuada	Inadecuada	Adecuada	Inadecuada	
19%	81%	19%	81%	

# CUADRO N° 3

## BARRIO

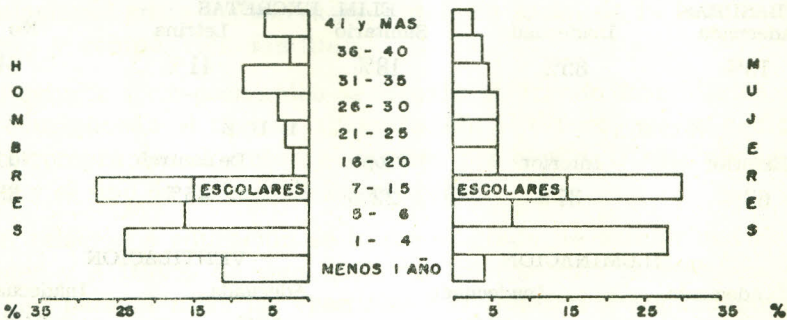
	RECURSOS DEL BARRIO EN QUE VIVE LA FAMILIA			TIEMPO QUE LLEVA EN EL BARRIO			TIPO BARRIO	
	Centros religiosos	Centro salud	Centro educac.	1-9 meses	1-5 años	Más de 8 años	No urbanizado	Urbanizado
	100%	63%	30%	66%	15%	19%	78%	22%

La mayoría utilizan agua exterior; la iluminación lo mismo que la ventilación son deficientes. Los materiales usados para la construcción son de pobre calidad, de aquí que las viviendas sean frágiles e inseguras; además, gran parte de estas viviendas son arrendadas o prestadas.

En el cuadro N° 3º, podemos observar las características del barrio que son un reflejo de las características de la vivienda que vimos antes. Llama la atención la migración tan marcada; no existe urbanización planeada pues están situados en las zonas no aptas y con grandes dificultades para instalar los servicios básicos de alcantarillado y acueducto de aquí que los servicios públicos sean extremadamente deficientes y la mayoría de las veces adquiridos en forma ilegal.

GRAFICA N° 1.

DISTRIBUCION DE LA POBLACION SEGUN EDAD Y SEXO



Existen centros educativos y centros de salud en estos barrios; las familias casi en su totalidad utilizan estos últimos y solo un 30% los centros educativos.

En la gráfica N° 1 podemos observar la distribución de la población por edad y sexo de las familias estudiadas; la pirámide de edades es muy demostrativa y se asemeja en un todo a la que se encuentra en los países subdesarrollados con una base muy amplia como que la mayoría de los individuos están por debajo de los 15 años; el 74% son individuos improductivos que tienen que vivir a costa de la producción del 36% de la población que se supone económicamente activa. El promedio de hijos por familia es de 5.6 miembros.

#### CUADRO N° 4

##### ESTABILIDAD FAMILIAR Y OFICIO DE LOS PADRES

Oficios de las madres que trabajan			%
Meseras			30
Empleadas domésticas			60
Ebanistas			10
	Total		100
Estabilidad familiar			%
Uniones legítimas			74
Uniones ilegítimas			26
Abandono hogar padre			45
Uniones estables			41
Uniones inestables			59
Oficios de los padres	Nº		%
Jardineros	1		8
Albañiles	6		46
Agricultores	3		23
Celadores	1		8
Desocupados	2		15
	Total	13	100
Causas del abandono del padre			
Se fueron a trabajar a otra parte	4	1	5
Se fueron con otra mujer	3	4	7

En el cuadro N° 4 podemos observar algunos aspectos en relación a la estabilidad familiar, llama la atención en este cuadro el abandono del hogar por el padre, que es muy alto, con la consecuencia de que muchas de las madres tienen que abandonar a su vez el hogar para conseguir empleo. Los oficios que desempeñan no son calificados y por lo tanto mal remunerados.

Como a causa del abandono del hogar llama la atención que un porcentaje elevado de individuos buscaron trabajo en otras partes y tampoco lo consiguieron. Estos desempleados se desaniman y huyen del hogar porque no se encuentran en condiciones de atender los gastos de su familia.

El alcoholismo, la promiscuidad sexual y la delincuencia son poco frecuentes en estas familias.

En los cuadros N° 5° y 6° se describen las creencias alimenticias; es muy llamativo el hecho de que no existen ni fadismos ni

#### CUADRO N° 5

##### CREENCIAS ALIMENTICIAS

Los mejores alimentos para los niños	%
Leche	85
Carne	40
Huevos	48
Legumbres	49
Frutas	8
Frijoles	8
Incaparina	8
Alimentos suprimidos cuando los niños se enferman	%
Ningún alimento	20
Comida de sal	30
Todos los alimentos	27
L. a leche	22

##### HIERVEN

AGUA		LECHE	
SI	NO	SI	NO
60%	40%	74%	26%

CUADRO N° 6

CREENCIAS ALIMENTICIAS

Comidas que realizan en el día		Toman los alimentoe	
Dos	Tres	Fríos	Calientes
30%	70%	20%	80%
	Preparan los alimentos		%
	Madre		63
	Hija		22
	Vecina		15

tabús; la gente tiene un conocimiento muy aceptable acerca de los mejores alimentos. El porcentaje de familias que suprimen por completo la alimentación al niño enfermo es bajo. Llama la atención el hecho de que hay una supresión de una de las comidas básicas, regularmente el almuerzo, en un porcentaje más o menos elevado de las familias.

CUADRO N° 7

CUADRO COMPARATIVO DE APORTE CALORICO PROTEICO

CALCULOS OCTUBRE 1966

N° de familias	N° de calorías	Calorías/per-sona/día	Proteínas por persona y por día		Presupuesto para aliment. persona/día.
			P. total	P. animal	
3	4	13 55	35.3	26.4	2.10
4	5	10 17	27.0	8.6	1.63
3	6	7 38	16.3	3.1	2.00
3	7	12 10	28.9	10.7	1.51
1	8	20 10	27.0	6.9	1.25
3	9	19 32	36.7	13.7	1.94
4	10	6 26	8.8	0.6	1.35
2	11	9 00	15.6	3.7	1.11
2	12	7 10	14.5	4.0	1.08
1	13	4 71	4.4	1.7	1.10
1	19	3 58	2.3	-	0.15
Promedio		1029	19.7	7.2	1.38
Requerimientos		2000	60.0	36.0	4.70
Adacuación		40%	33%	20%	

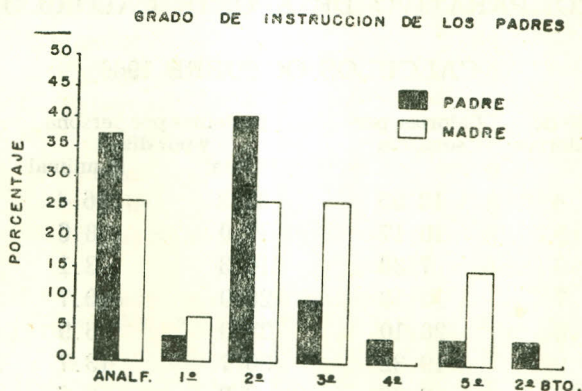
Las familias tienen conciencia de la higiene de los alimentos y existe una conservación buena de ellos; muchas hierven el agua y la leche.

En el cuadro N° 7 se presenta el aporte calórico protéico de estas familias; como se puede observar claramente, hay un déficit muy marcado en relación a la ingesta de proteínas y calorías. El presupuesto para alimentación por persona y por día es muy bajo y con los ingresos de cada familia es absolutamente imposible llenar los requerimientos mínimos de proteínas y calorías.

Agrava el problema alimenticio de estas familias el hecho de que la preparación de los alimentos lo hacen en un porcentaje muy elevado las hijas menores y las vecinas por encontrarse las madres trabajando.

En el cuadro N° 8 se observan los ingresos familiares que están entre los \$ 200.00 y \$ 300.00 por mes, de los cuales se invierte en la alimentación las dos terceras partes; estos sueldos son insuficientes para llenar las necesidades básicas del ser humano.

GRAFICA N°2.



En la gráfica N° 2 se puede observar el grado de educación de los padres; el analfabetismo es alto y es mucho más frecuente en los padres que en las madres y la mayoría de los que han estudiado solamente han llegado hasta el 2º año de primaria. En un 63% los padres no tienen conciencia de la educación de los niños que están en la edad escolar y solo el 30% asisten a la escuela.

CUADRO N° 8

CUADRO COMPARATIVO DE LOS INGRESOS  
Y EGRESOS MENSUALES POR FAMILIA

N° de miembros	Ingresos	EGRESOS	
		Aliment.	Arriendo y otros
	\$	\$	\$
4	235	155	80
5	280	227	53
6	253	195	58
7	300	226	74
8	280	210	70
9	422	320	102
10	225	155	70
11	290	220	70
12	382	280	102
13	300	200	100
19	180	160	20

CUADRO N° 9

CUIDADOS DE LOS PADRES HACIA EL NIÑO ENFERMO

Creencias de los padres acerca de las posibles causas de desn.	%
Lombrices	26
Riñones	19
Falta de leche	18
Raquitismo	15
Sin causa específica	12
Gastroenteritis	7
T. B. C.	3

DONDE LLEVO AL NIÑO CUANDO SE DESNUTRIO

Hospital Infantil	Centro Salud	I.C.S.S.	Médico particul.	A ninguna parte Rem. casero
30%	46%	12%	8%	4%
Llevan los niños al médico		%	CAMPRAN LAS DROGAS	
Si	81	SI	92%	NO 8%
No	19			
Centro Salud	63			
Médico particular	18			
Remedios caseros	19			



En el cuadro N° 9 pueden observarse los cuidados de los padres hacia el niño enfermo. Se nota en la mayoría el gran interés por llevar a los niños al médico y comprar las drogas.

Las creencias de los padres acerca de las posibles causas de la desnutrición de sus niños demuestran una concepción muy acertada.

En el cuadro N° 10 pueden observarse los antecedentes personales de los niños desnutridos; los resultados muestran que la desnutrición se produce en los primeros años de vida, de los 10 meses a los 6 años (Lactante y preescolar).

El 92% de las madres alimentaron sus hijos al pecho durante períodos relativamente cortos.

### C U A D R O N° 1 0

#### ANTECEDENTES PERSONALES

DURACION ALIMENTACION MATERNA	EDADES. NIÑOS DESNUTRIDOS
1— 2 meses 40%	10—18 meses 44%
3— 5 meses 40%	2— 3 30%
7—10 meses 12%	5— 6 años 22%
1 año y más 8%	8 años 4%

#### HOSPITALIZADOS ANTERIORMENTE

SI 44% — NO 56%

### C U A D R O N° 1 1

#### DIVERSIONES DE LOS PADRES Y LOS HIJOS

Cine 8%	Cantina 20%	Reunen amigos 37%	No tienen diversión 35%
L E E N		PERTENECE A ALGUNA ORGAN.	
Si 30%	No 70%	SI 14%	NO 86%
TIENEN RADIO		PROGRAMAS QUE ESCUCHAN	
Si 37%	No 63%	Novelas 33%	Noticias 44%
		Progr. music. 94%	
CON QUE JUEGAN Y DONDE JUEGAN LOS NIÑOS			
Tierra 74%	Juguetes 26%	Casa 18%	Afuera 82%

En el cuadro N° 11 se observan las diversiones de los niños, las cuales son mínimas; la mayoría juegan con tierra y lo hacen fuera de la vivienda. A sus vez las diversiones de los padres son muy pocas, en un porcentaje muy bajo leen regularmente la prensa (en su mayor parte prensa roja) y escuchan radio un 33% principalmente programas de música popular, novelas y noticias.

## COMENTARIOS

El análisis de los resultados del presente estudio nos dejan ver que el factor económico juega el papel más importante en el desarrollo de la desnutrición

El factor económico considerado como el ingreso per cápita, influye directamente en el estado de la vivienda y por ende en su localización. Así la falta de servicios higiénicos, el hacinamiento, la mala ventilación, la construcción frágil y la falta de urbanización no son causa directa de la desnutrición, pero sí acompañantes de ella.

La composición familiar con un elevado número de individuos en edades improductivas son reflejo de la situación económica. el elevado número de hijos es consecuencia de la subalimentación según algunos autores; estudios experimentales en animales han demostrado que la subalimentación aumenta la rata de natalidad y que por el contrario la sobrealimentación los disminuye (3, 4, 5). En humanos no se han hecho estudios experimentales pero existen datos que hacen presumir esta aseveración (6, 7).

La idea contraria de que la pobreza y la desnutrición son causadas por el elevado número de hijos no tiene asiento científico experimental por lo menos. En el presente estudio no existe una correlación entre el número de hijos y la pobreza.

Lo resultados con relación a la estabilidad familiar no dejan duda de que el factor económico influye tremendamente en este aspecto e indudablemente se manifiesta en el estado nutricional, ya que los padres abandonan el hogar para buscar empleo o mejorar salarios o para huir de la mala situación económica imposible de mejorar con los ingresos que perciben. La madre se ve en la obligación de asumir el papel del jefe del hogar, para conseguir el sustento en los casos de abandono del hogar por parte de los padres.

En relación con las creencias alimenticias no existen tabús ni farismos que influyan sobre la desnutrición. Hay un buen conocimiento de los padres acerca del valor nutricional de los alimentos; el hecho de que tengan que suprimir algunas de las comidas o que

no puedan comprar estos alimentos básicos es debido a su bajo ingreso económico

El aporte calórico protéico de estas familias es muy pobre e influye directamente sobre el estado nutricional. El ingreso per cápita es muy bajo, en cambio el costo de los alimentos básicos es muy alto. Luego el hambre será cada vez mayor. Con los ingresos anotados de \$ 200.00 a \$ 300.00 pesos mensuales con un promedio de 5.6 personas por familia es imposible conseguir las cantidades adecuadas de nutrimentos.

El nivel escolar de los padres es muy deficiente con un porcentaje alto de analfabetismo; 25% en mujeres y del 37% en hombres. Con estos datos se siente tentado a concluir que el analfabetismo es una causa de denutrición, sin embargo en los alfabetos también se hizo presente la desnutrición.

Las creencias de los padres con respecto a la enfermedad de los niños es bastante acertada y más aún un alto porcentaje buscan consejo médico y compran las drogas prescritas a pesar de los ingresos tan bajos.

Es llamativo el hecho de que 88% de estos niños fueron atendidos en consultas especializadas como son el I.C.S.S., el Centro de Salud y Hospital Infantil.

Cabe aquí preguntar si el médico tiene la capacidad para poder tratar correctamente la desnutrición o si por el contrario su labor es nula?

Las diversiones, tanto en padres como de hijos son escasas. La causa de ésta es la situación económica, vale la pena mencionar que solo 9 familias poseen radio como única fuente de diversión.

El factor económico es el principal en el desarrollo de la desnutrición. Los otros posibles factores como el cultural, la vivienda, el barrio son reflejo del estado económico y codyuvante en el desarrollo de la desnutrición sin ser la causa determinante.

## RESUMEN

En el presente estudio se analizaron los factores socio-económicos de la desnutrición en 27 familias residentes en Medellín y de las cuales uno o dos de sus miembros habían sido hospitalizados por desnutrición protéico-calórica.

Son apreciables las deficiencias en todos los aspectos, tales como la vivienda, la estabilidad familiar, la alimentación, la educación y el aspecto económico.

De acuerdo con estos hallazgos vimos que el aspecto económico era el más importante en el desarrollo de la desnutrición y a la vez el determinante de los demás aspectos.

## S Y N O P S I S

The socioeconomic aspects of the malnutrition were analyzed in 27 families of Medellín, Colombia. At least, one of the members of the family was hospitalized with the diagnosis of protein caloric malnutrition.

It was possible to see the deficiencies in all aspects like house, stability of the family, food intake and education. The socioeconomic aspect is the most important in the development of malnutrition and the cause of homes, low food intake, and lack of education.

### REFERENCIAS:

- 1 Franco, Darío, Restrepo, Alberto, Quintero, Dolly y Vélez, Hernán: Estudio sobre Desnutrición Infantil. I Cambios Bioquímicos y Hematológicos. Tratamiento con dosis altas de proteínas. *Ant. Med.* 16 (3): 195, 1966.
- 2 Franco, Darío, Lema, Oscar, Echeverri, Ulpiano y Vélez, Hernán: Estudio sobre Desnutrición Infantil. II Crecimiento y Desarrollo. Comparación de dos grupos socioeconómicos diferentes. *Ant. Med.* 16 (1): 1966.
- 3 Carlson, Anton J. y Hoelzel, Frederick: Effect of Segregation and isolation before mating on the fertility of rats. *Am. Jour. Phys.* Vol. 163, N° 3, Dec. 1950.
- 4 Rudzinska, María A.: The influence of the amount of blood on the reproduction rate and longevity of a suctorian (topophrya infusionum) *Science*. Vol. 113, N° 2993. January 5 th, 1951.
- 5 Galton, Lawrence y Less Feed: Higher profits. *Country gentleman*. May, 1952.
- 6 Cook, Robert C.: Puerto Rico's New Look. *Pop. Bull.* Vol. XI, N° 2. April, 1955.
- 7 Mac Ginitie, G. E.: Distribution and Ecology of Marine invertebrates of point barrow, Alaska. Washington, 1955.

## SINDROME NEFROTICO PRIMARIO EN ADULTOS +

Por JAIME BORRERO R.      xx  
CARLOS MARCHENA B.   xxx  
E. LOVELL BECKER      xxxx

El síndrome nefrótico puede ser debido a una gran variedad de enfermedades sistémicas que afectan al riñón en forma secundaria, o ser el resultado de una enfermedad intrínseca (1). El presente artículo se limitará a la discusión de la segunda variedad.

Clásicamente se ha considerado a esta entidad como caracterizada por la asociación de edemas, proteinuria, hipoalbuminemia e hiperlipemia, en un paciente con enfermedad renal. Aunque casi la totalidad de los pacientes presentan el cuadro clínico florido en algún momento de su evolución, creemos que la aplicación de criterios diagnósticos muy rígidos excluye a muchos pacientes (2). Consideramos con Kark (3), que el síndrome nefrótico es la consecuencia de los efectos metabólicos, nutricionales y clínicos de una proteinuria constante y masiva, siendo ésta el signo indispensable para el diagnóstico. Aceptamos como proteinuria masiva la excreción de

+ Trabajo efectuado con fondos del Grant AM-05009 del Institute of Arthritis an Metabolic Diseases, y del Grant FR-47, Division of General Medical Sciences, National Institute of Health.

xx Dirección: Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Medellín, Colombia.

xxx Dirección: Departamento de Medicina, Universidad "Cayetano Heredia", Unidad Renal — Hospital Loayza, Lima, Perú.

xxxx Dirección: The New York Hospital — Cornell Medical Center, 525 E. 68 St., New York 10021, N. Y.

3.5 gr. de proteínas o más en el curso de 24 horas, cifra que aunque arbitraria, incluye al mayor porcentaje de casos.

### Clasificación.

Ellis en 1942, clasificó la nefritis en bases anatómico-clínicas (4). En nuestro laboratorio aceptamos la clasificación del síndrome nefrótico, basada en alteraciones patológicas, que considera tres grupos: 1º "Enfermedad Mínima", en la que no se observan alteraciones patológicas al microscopio de luz. 2º "Glomerulonefritis membranosa", caracterizada por marcado engrosamiento hialino de la membrana basal, y por depósitos protéicos en el lado epitelial. (figs. 1 y 2). 3º "Glomerulonefritis proliferativa", en la que las alteraciones varían desde la simple hiperplasia glomerular con in-

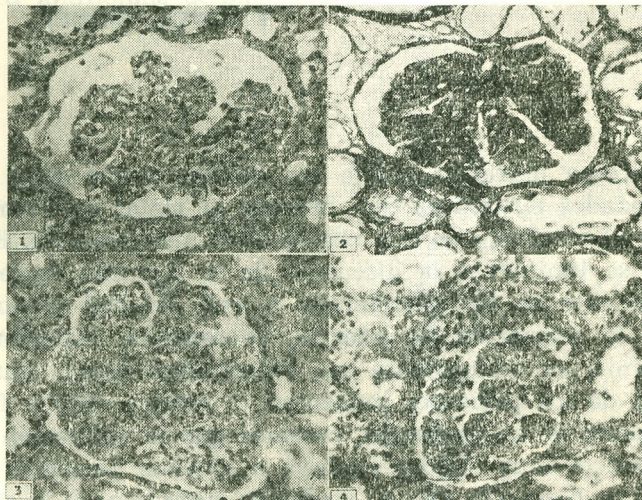


Fig. Nº 1 - Glomerulonefritis membranosa. Coloración H. E. Se observa marcado engrosamiento de las membranas basales.

Fig. Nº 2 - Glomerulonefritis membranosa. Coloración P. A. S. Membranas basales engrosadas en forma difusa y uniforme.

Fig. Nº 3 - Glomerulonefritis proliferativa. Coloración H. E. Marcado aumento en el número de células endoteliales, y glomérulo de aspecto sólido por proliferación del mesangio. Adherencias capsulares.

Fig. Nº 4 - Glomerulonefritis proliferativa. Coloración H. E. Lobulaciones y adherencias a la cápsula de Bowman. Degeneración turbia de los túbulos.

filtración polimorfonuclear, hasta la necrosis de arteriolas y de los capilares glomerulares (figs. 3 y 4). A este tipo de lesiones puede asociarse, en grado variable, engrosamiento de la membrana basal dando origen a las formas denominadas "Mixtas". La glomerulonefritis lobular puede presentar una fase evolutiva posterior de esta variedad.

Los hallazgos anatomopatológicos comunes a todos los tipos en etapas tardías, incluyen: hemorragias dentro de la cápsula de Bowman, formación de medias lunas, hialinización glomerular, regeneración tubular, fibrosis intersticial focal y engrosamiento de las paredes arteriolas. En fases terminales se pueden encontrar las lesiones anatomopatológicas de la hipertensión y de la pielonefritis, que enmascaran muchas veces el diagnóstico primitivo.

### **Microscopia Electrónica.**

La figura 5 muestra un capilar glomerular y su representación esquemática al microscopio electrónico. En la glomerulonefritis proliferativa, se observa precozmente aumento de las células epiteliales y endoteliales, y posteriormente esclerosis del mesangio con presencia de depósitos densos, pero con una membrana basal relativamente normal. En la glomerulonefritis membranosa el mesangio es normal o solo presenta alteraciones mínimas, en cambio la basal está engrosada y contiene depósitos entre la membrana y los podocitos epiteliales. En los dos tipos se observa fusión de los podocitos. En el grupo con lesiones mínimas la membrana basal es casi totalmente normal, el mesangio no está comprometido, y la única alteración es la fusión de los procesos epiteliales (5).

Por estudios histoquímicos, Gregoire y Gepts, estudiando ratas con nefrosis del tipo Masugi, han encontrado disminución irregular de las fosfatasas alcalinas en los túbulos proximales, aumento de la deshidrogenasa láctica en el epitelio glomerular y tubular y también de la deshidrogenasa de la glucosa 6 fosfato en los últimos sitios y en los túbulos proximales un aumento significativo de la deshidrogenasa isocítrica, cambios que los autores interpretan como indicativos de alteraciones en la membrana celular con disminución de la respiración celular y aumento de la actividad de las lisozomas (6).

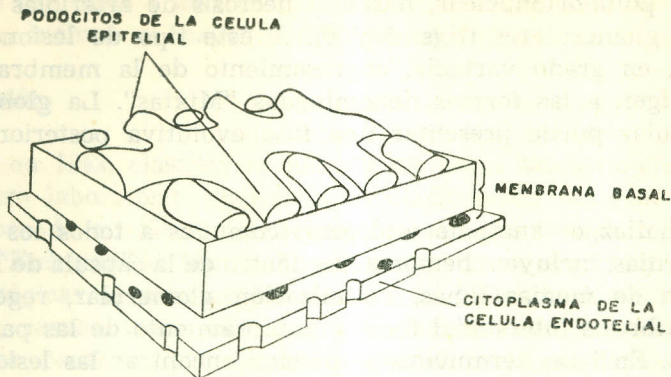


FIGURA N°5 .

### Etiología.

Existe abundante evidencia clínica y experimental de que el síndrome nefrótico en su forma "pura", como una fase de la glomerulonefritis, sea debido fundamentalmente a un mecanismo inmunitario. El papel que las infecciones a estreptococo puedan desempeñar en su desencadenamiento es desconocido, pero es muy sugestivo el hecho de que niños nefróticos con títulos bajos de antiestrep-tolisinas en el suero, puedan tener excreciones urinarias elevadas de dichas antiestrep-tolisinas (7).

Para determinar la presencia de anticuerpos circulantes, se han elaborado múltiples técnicas. Así, mediante la hemato-aglutinación, se ha demostrado la presencia de anticuerpos anti-riñón en el 89% de una serie de pacientes con síndrome nefrótico, y en el 71% de pacientes con glomerulonefritis aguda (8); y mediante el empleo de soluciones de colodión se demostraron dichos anticuerpos en el 78% de los pacientes con glomerulonefritis (9). Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por Goodman (10).

La posibilidad de unir un anticuerpo a la fluoresceína, como coloración histoquímica específica, sin alterar su capacidad de reaccionar con su antígeno correspondiente (11, 12), ha permitido el desarrollo de una técnica que localiza, bajo observación microscópica, áreas tisulares o células donde se ha producido la reacción antígeno-anticuerpo. Mediante su empleo, se ha demostrado en pacientes con síndrome nefrótico la localización de gamma globulina en la membrana basal de los glomérulos (13). Dichos depósitos de gamma



globulina se han interpretado como complejos de antígeno-anticuerpo, lo que tiene apoyo experimental en los trabajos de Burholder (14), quien demostró en ratas con nefrosis nefrotóxica y en biopsias renales de pacientes con glomerulonefritis membranosa, que la fijación del complemento de curies se produce en los mismos sitios del glomérulo donde se encuentran los depósitos de gamma globulina. Estos resultados concuerdan con los bajos niveles de complemento hallados en el suero de un porcentaje considerable de pacientes con síndrome nefrótico (15, 16, 17), disminución no explicable por la proteinuria per se, porque con la administración de corticoesteroides, los títulos de complemento aumentan independientemente de los cambios cuantitativos de las proteínas séricas, aún antes de que la diuresis se produzca (18), lo que aboga a favor de la inhibición de un mecanismo inmunológico.

El hecho de que un buen porcentaje de pacientes nefróticos no presenten anticuerpos circulantes, ni modificaciones en los niveles séricos de complemento, o no respondan a la terapéutica con drogas inmunosupresivas, sugiere que la nefrosis puede producirse por mecanismos antigénicos diversos, o no inmunológicos. Es de advertir que de la falta de respuesta a las drogas inmunosupresivas no se

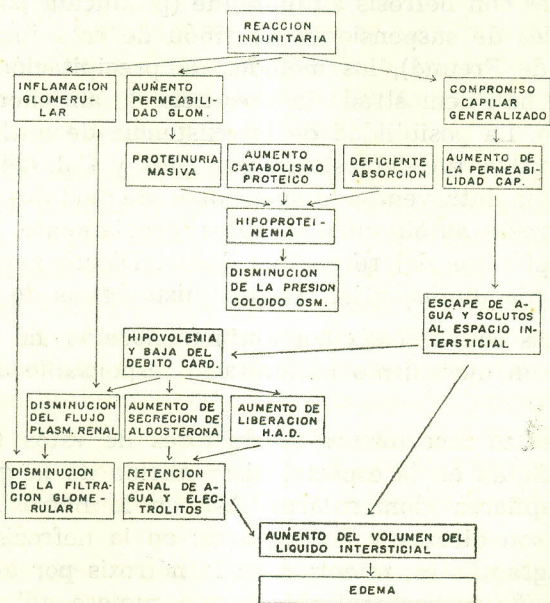


FIGURA N° 6.

pueden derivar conclusiones absolutas, pues hay evidencia experimental de que los corticoesteroides no siempre inhiben la producción de anticuerpos (19).

En el campo experimental, se ha conseguido producir en ratas cuadros de nefrosis con lesiones histológicas características de glomerulonefritis membranosa, ya sea por mecanismos inmunológicos: "nefrosis nefrotóxica" y "nefrosis autoinmune", o por mecanismos no inmunológicos: "nefrosis por aminonucleosido".

La nefrosis nefrotóxica se caracteriza por la presencia de anticuerpos circulantes, cuya producción puede ser total o parcialmente suprimida con la administración de cortisona (16), ACTH (18, 20), o por la irradiación total del animal (21). La reacción antígeno-anticuerpo en este tipo de nefrosis no es exclusiva del riñón (8, 22), pues se han demostrado depósitos de gamma globulina en otros órganos. De otra parte, las lesiones de glomerulonefritis aguda producidas en conejo con suero nefrotóxico de pato, son similares a las producidas por infecciones de gamma globulina purificada de bovinos (23). Estos hallazgos pueden sugerir que la cantidad de anticuerpos formados sea más importante en la patogenesis de las lesiones que la especificidad del antígeno.

En las ratas con nefrosis autoinmune (producida por inyecciones intraperitoneales de suspensiones de riñón de rata incorporados en el adyuvante de Freund), los métodos de precipitación y hematoaglutinación no han demostrado la presencia de anticuerpos circulantes en el suero. La posibilidad de la existencia de anticuerpos celulares en estas ratas, fue demostrada por Hess y Col. (24), quienes inyectaron por vía intravenosa suspensiones de nódulos linfáticos de ratas con nefrosis autoinmune a ratas previamente sensibilizadas con células esplénicas del respectivo dador. Dichas ratas desarrollaron el cuadro bioquímico y las lesiones histológicas de la nefrosis.

En las ratas con nefrosis por aminonucleosido, no ha sido posible demostrar un mecanismo inmunitario responsable de su producción (25, 26).

Los diferentes mecanismos productores de estos tres tipos de nefrosis, se reflejan en la especial distribución de la gamma globulina en los capilares glomerulares. Así, en la nefrosis nefrotóxica los depósitos son difusos y homogéneos; en la nefrosis autoinmune son difusos y granulares; mientras en la nefrosis por aminonucleosido la distribución es segmentaria, lo que sugiere adherencias inespecíficas de la gamma globulina al tejido renal lesionado (27).

En conclusión, tenemos que experimentalmente se puede producir el cuadro de la nefrosis por mecanismos inmunológicos con presencia de anticuerpos circulantes —nefrosis nefrotóxica—, o bien con anticuerpos celulares —nefrosis autoinmune—, o por mecanismos no inmunológicos —nefrosis por aminonucleosido—. Es factible que estos tipos de nefrosis existan en los seres humanos, y en consecuencia, el valor de los agentes inmunosupresivos dependería del tipo de nefrosis.

### Cuadro clínico:

Algunos pacientes consultan con una historia de glomerulonefritis aguda o de edemas, otros sólo por el hallazgo de proteínas en exámenes rutinarios de orina; o bien, carecen totalmente de antecedentes de patología renal.

Un síntoma —signo bastante constante es el edema, que puede ser mínimo o generalizado hasta el anasarca. Puede localizarse en el lecho ungueal dándole el aspecto de bandas blancas o paralelas, similares a las observadas en otras enfermedades acompañadas por hipoproteinemia (28, 29); puede infiltrar la dermis y la retina, dando lugar a la palidez y la llamada “retina en pavimento mojado”, respectivamente. La hipertensión puede ser una manifestación precoz en algunos casos de la forma proliferativa, puede ser una complicación tardía de todos los tipos, o no presentarse. Síntomas adicionales son la anorexia, la fatiga y la cefalea.

Además de las manifestaciones bioquímicas clásicas: hipoalbuminemia, hiperlipemia y proteinuria, estos pacientes pueden presentar aumento en el alfa 1 globulina, alfa 2 globulina normal o ligeramente aumentada, y cifras variables de beta y gamma globulina (30). Se presenta hipocupremia e hipoferremia, quizás como consecuencia de las pérdidas urinarias de ceruplasmina y transferrina (30), o por aumento en el catabolismo de estas sustancias en presencia de síntesis normal (31). La eliminación urinaria de sodio y cloro están disminuídas, y con alguna frecuencia se puede encontrar aminoaciduria y glucosuria (32, 33, 34), posiblemente secundarias a deficiente reabsorción tubular per se, o resultante de la proteinuria (34).

En el sedimento urinario, examinado con luz polarizada, pueden observarse los cuerpos grasos birrefringentes “cruces de Malta” (ésteres de colesterol) y los cuerpos ovales; con frecuencia se observan

cilindros hialinos, granulados, cerosos, hemáticos, o con inclusiones de grasa.

En el grupo con enfermedad mínima, las depuraciones son con relativa frecuencia normales o supernormales para la creatinina, la inulina y el PAH; en la forma membranosa pueden estar disminuidas desde las fases iniciales, y en la proliferativa son siempre bajas. Sin embargo, en pacientes con severa proteinuria, la depuración de creatinina endógena como índice de función renal es objetable, pues en estos pacientes la relación Depuración de creatinina/Depuración de inulina, realizada al mismo tiempo, puede variar entre 1.28 y 2.69 (35).

#### **Fisiopatología - Alteraciones en la membrana glomerular.**

Se piensa que la proteinuria, causa principal de la hipoalbuminemia en los pacientes nefróticos, es debida a un aumento en la permeabilidad glomerular. El estudio de la depuración renal de moléculas de dextran de tamaños diversos, ha llevado a postular que el glomérulo tiene "poros" que permiten el paso de moléculas de peso molecular hasta de 7.000 en los sujetos normales, y aún mucho mayores en los pacientes con nefrosis (36, 37). Spiro (37), mediante estudios con el microscopio electrónico, visualizó "poros" o soluciones de continuidad en la membrana basal del glomérulo, lo que no ha sido confirmado por otros autores (39, 40).

Blainey y Col. (41), midiendo la depuración de proteínas cuyos pesos moleculares variaban desde 90.000 hasta 2.500.000, encontraron que en el grupo con enfermedad mínima la depuración renal de proteínas de bajo peso molecular fue mucho mayor que la depuración de las de alto peso molecular, lo que indica una alta selectividad del filtro glomerular, y por ende, "poros" de menor tamaño; en el grupo proliferativo la selectividad fue menor, y en el membranoso fue aún más baja. Resultados similares han sido obtenidos recientemente por Hardwicke (42). Sin embargo en nuestro laboratorio, los resultados obtenidos por Joachim (43), con el método de inmunoprecipitación, revelan que no hay una selectividad característica para cada uno de los grupos histológicos, pero si una correlación directa entre la selectividad de la proteinuria, los valores de urea sanguínea y la respuesta al tratamiento con corticosteroides.

La reabsorción de proteínas por los túbulos juega un papel tan importante en la determinación de la selectividad de la proteinuria como lo es la filtración glomerular, pues estudios seriados en nues-

tro laboratorio e puromicina o p normales reabsorber constantes a su que ella sea, per teinuria varíe d nuestros paciente cientes nefróticos se elevan en la ción de albúmin en sangre no va a la teoría de los

#### **Metabolismo de**

Los sujetos n teínas al día (46, creción urinaria horas, y en cons derá no sólo de capacidad de sínt dan influir sobre

A pesar de proteínas anorma nas del suero, or e inmunológica

#### **Síntesis.**

Estudios med estos pacientes n tesis de albúmin paso que la de t mento en la de g beta lipoproteína

#### **Catabolismo.**

Oliver y Col. químicos en prote van en las célula

tro laboratorio en pacientes con nefrosis por aminonucleosido de la puromicina o por la 2-fluoroadenosina, revelan que los túbulos renales reabsorberían los diferentes tipos de proteínas en proporciones constantes a su concentración en el filtrado glomerular, cualquiera que ella sea, permaneciendo constante la selectividad aunque la proteinuria varíe de 1 a 78 gr. en 24 horas, como sucedió en uno de nuestros pacientes (44). Además, cuando se infunde albúmina a pacientes nefróticos, la depuración renal de las fracciones globulínicas se elevan en la misma proporción en que se incrementa la depuración de albúmina, a pesar de que las concentraciones globulínicas en sangre no varían. Estos hechos son difíciles de explicar en base a la teoría de los poros exclusivamente (45).

### **Metabolismo de las proteínas.**

Los sujetos normales sintetizan aproximadamente 50 gr. de proteínas al día (46, 47), mientras que en los pacientes nefróticos la excreción urinaria de proteínas es en promedio de 10 a 20 gr. en 24 horas, y en consecuencia la hipoproteinemia que presenten dependerá no sólo de la magnitud de la proteinuria, sino también de la capacidad de síntesis del organismo, con todos los factores que puedan influir sobre ellas.

A pesar de que se ha invocado ocasionalmente la síntesis de proteínas anormales (48, 49, 50, 51), se ha demostrado que las proteínas del suero, orina y edema de estos pacientes son electroforética e inmunoquímicamente idénticas a las proteínas normales (52, 53).

### **Síntesis.**

Estudios mediante el empleo de albúmina I131, demuestran que estos pacientes no tienen un patrón metabólico característico: la síntesis de albúmina puede estar disminuída, normal o aumentada, al paso que la de transferrina es normal y puede haber ligero incremento en la de gamma globulina y gran aumento en la síntesis de beta lipoproteína (54, 55, 56, 57).

### **Catabolismo.**

Oliver y Col. (58, 59), en 1954, demostraron por métodos histoquímicos en proteinurias experimentales, que las gotas que se observan en las células de los túbulos proximales están compuestas por

proteínas absorbidas y sustancias mitocondriales. Estas gotas parecen ser centros de un activo metabolismo protéico, donde las proteínas son reducidas a sus constituyentes más simples antes de entrar en la red venosa peritubular. En apoyo de estas observaciones están los trabajos de Sellers (60), quien encontró que en personas normales la concentración de aminoácidos libres y polipeptidasas nitrogenadas son mayores en la vena renal que en la sangre de la arteria renal o de la vena cava inferior. Experimentalmente en ratas, se ha corroborado que esta destrucción de proteínas en el riñón se correlaciona bastante bien con la magnitud de la proteinuria, que se reduce más del 50% por nefrectomía bilateral (61, 62, 63). Se puede suponer entonces, que el catabolismo de las proteínas en el riñón es menor a medida que disminuye la masa funcionante. De acuerdo con este postulado, Armstrong y Col. (64), encontraron que el tiempo de vida media de la albúmina marcada con S35 es mayor en pacientes con insuficiencia renal que en los normales.

Diversos factores pueden influir tanto en la síntesis como en el catabolismo de las proteínas, los que hay que tener en cuenta para juzgar las observaciones clínicas. Ellos son: a) el ejercicio físico y la edad del paciente, b) la actividad del síndrome nefrótico, c) el contenido protéico de la dieta y la absorción intestinal, que puede estar afectada por el edema, como lo han demostrado experimentalmente Kluthe y Riebow, en ratas nefróticas, las que en fases tardías presentan aumento en la permeabilidad intestinal a macromoléculas de polivinilpirrolidón I131, lo mismo que en pacientes nefróticos en fases avanzadas (65, 66).

Otra vía de excreción de proteínas en humanos es la saliva (67), que según estudios en nuestro laboratorio en pacientes nefróticos, puede variar desde niveles normales hasta seis veces mayores que en el grupo control, encontrándose las depuraciones más altas en los pacientes con glomerulonefritis membranosa.

### **Iodoproteína.**

Sus valores son bajos debido probablemente a las pérdidas urinarias de tiroxina unida a la alfa 1 y alfa 2 globulina. La captación de I131 puede ser normal o estar ligeramente aumentada (68), y su pobre incremento bajo el estímulo del TSH, es indicativo de una deficiente respuesta al estímulo hipofisiario. Quizás el déficit protéico afecte la integración hipófiso-tiroidea en forma similar al hipopituitarismo parcial. Para Schreiner (69), este efecto puede re-

sultar de un menor gasto calórico del paciente nefrótico, secundario al edema cutáneo que dificulta la pérdida de calor por la piel, y la poca sudoración de estos pacientes, factores que afectan el balance calórico total.

### **Alteraciones en el metabolismo de los lípidos.**

Diversas teorías se han elaborado a fin de explicar la hiperlipemia e hipercolesterolemia que presentan los pacientes nefróticos. Experimentalmente se ha establecido que dichas alteraciones bioquímicas no son debidas a alguna deficiencia o inhibición de la lipasa de las lipoproteínas (70), o al contenido graso de la dieta (71), y que tanto la absorción como la excreción intestinal de colesterol en estos pacientes es normal (72, 73).

Se ha postulado que la hipercolesterolemia es secundaria a la pérdida de albúmina por la orina, en base a los resultados de Roseman y Col. (74), quienes encontraron que ratas con nefrosis nefrotóxica, después de la ligadura ureteral o la anastomosis uretero-cava, no presentaban elevación del colesterol sérico; o bien al infundir albúmina la hiperlipemia se reducía simultáneamente con la elevación de las seroalbúminas. Esta capacidad de la albúmina para disminuir los lípidos séricos se atribuye a la acción osmótica de sus moléculas, pues el mismo resultado se obtiene inyectando a las ratas dextrán, P. V. P., o gamma globulina (75). Apoyan estas experiencias la observación en niños nefróticos de una relación inversa entre los lípidos y la albúmina sérica (76), lo mismo que la hiperlipidemia que se presenta consecutiva a hemorragias repetidas, y que se atribuye a una disminución de la presión osmótica de la sangre (77).

Otra teoría sugiere que el riñón secreta algún factor "inductor de lipemia", pues la hiperlipemia que presentan las ratas después de ser inyectadas con suero nefrotóxico, disminuye progresivamente con la extirpación de cada riñón (78). Lo complejo del problema lo demuestra el hecho de que la hiperlipidemia disminuye en igual forma mediante la inyección intraperitoneal de orina, con o sin sus proteínas (79).

Según otra teoría, la hiperlipemia sería debida esencialmente a una movilización de grasa a fin de satisfacer necesidades energéticas. Evidencia experimental en su apoyo la proporcionan las experiencias de Marsh y Drabkin (80), quienes encontraron en ratas nefróticas hiperlipémicas que el contenido total de colesterol y ácidos grasos del organismo estaba disminuído, lo mismo que la síntesis he-

pática de colesterol. Posteriormente, los mismos autores mediante una técnica de perfusión hepática, encontraron un incremento en la síntesis de colesterol por el hígado (81). Iguales resultados obtuvieron Byers y Col. (82). Estas discrepancias pueden explicarse por los diferentes intervalos en que se han efectuado los estudios. Así, Sodhi y Kalant (83), demostraron mediante el uso del ácido mevalónico C<sup>14</sup>, que la síntesis de colesterol aumenta a la segunda semana para disminuir después de la sexta.

Otros autores encuentran acelerada la captación de ácidos grasos por el hígado, donde son convertidos a triglicéridos y movilizados hacia la sangre a un ritmo mayor que el normal; siendo su metabolismo defectuoso en los tejidos musculares y adiposo, y aún en la piel, donde el tiempo de vida media del colesterol es menor en la rata nefrótica que en la normal (84, 85, 86, 87). Además, el ritmo normal de conversión de las beta-lipoproteínas de baja a otras de alta densidad, está disminuido y en consecuencia, aumentan en sangre las lipoproteínas de baja densidad, contribuyendo a incrementar la hiperlipemia (88, 89).

Por métodos cromatográficos se han identificado en la orina de pacientes nefróticos, colesterol libre, ésteres del colesterol, triglicéridos y ácidos grasos, identificándose los ésteres como palmitato, oleato, araquidonato y linoleato (90).

### **Edema.**

El edema es una de las principales manifestaciones del síndrome nefrótico, y en su formación juegan papel importante la hipoalbuminemia, alteraciones hormonales y de la permeabilidad capilar. La figura 6 ilustra los conceptos de importancia en su aparición.

La hipoalbuminemia parece ser primordial. Squire y Col. (91), demostraron que existe correlación entre la albúmina sérica y la presión coloidosmótica del plasma, apareciendo el edema cuando la concentración de albúmina plasmática desciende a niveles de 1.6 gr.%. La baja presión coloidosmótica del plasma que corresponde a dicha hipoalbuminemia, permite la fuga de líquidos del espacio intravascular al espacio intersticial, con una disminución secundaria del volumen plasmático (92), 93) de la filtración glomerular (94), y en menor grado del flujo plasmático renal, con caída de la fracción de filtración. Estas alteraciones condicionan un desequilibrio en el balance funcional del glomérulo y del túbulo, que favorece una mayor reabsorción de agua y solutos y ocasiona de por sí retención líquida



en exceso, en la que la acción de la hormona antidiurética juega un papel coadyudante. De otro lado, la disminución del volumen circulante en un 20 a 30%, es estímulo suficiente para aumentar la excreción de aldosterona (95, 96, 97). Al producirse la fase diurética, el volumen plasmático, la filtración glomerular y la excreción de aldosterona se normalizan. La insuficiencia cardíaca no influye a priori en la génesis de este tipo de edema (98).

La permeabilidad capilar a las proteínas, en las diferentes áreas del organismo de pacientes nefróticos, no está bien estudiada; se conoce sin embargo, que todas las fracciones protéicas del suero pueden estar presentes tanto en el edema como en la linfa (99, 100). En estudios recientes en nuestro laboratorio, hemos encontrado que la selectividad de las proteínas del edema es menor que la selectividad de las proteínas urinarias en el mismo paciente, y que hay una correlación inversa entre la selectividad de las proteínas del edema y la concentración de proteínas totales en la orina (101).

En nuestro laboratorio, los estudios concernientes a la producción de aldosterona en relación al tratamiento, permiten dividir a los pacientes en dos grupos: en uno, al desaparecer la proteinuria, la producción de aldosterona aumenta y la excreción urinaria de sodio disminuye; después, de este período se produce una natriuresis marcada y los valores de aldosterona se normalizan. En el segundo, la proteinuria no se modifica, y sin embargo hay aumento de la natriuresis y secundariamente los niveles de aldosterona disminuyen al desedematizarse el paciente (102).

### **Alteraciones en la coagulación.**

Se ha demostrado que durante la coagulación se forman diversos polímeros incompletos de la fibrina (103), y que el sistema reticuloendotelial fagocita en vivo los derivados de la fibrina (104). Se conoce también que después de la formación de complejos inmunes (antígeno-anticuerpo-complemento), se presentan depósitos de fibrina en los glomérulos (105). Vassali, Simón y Rouiller (106), han logrado producir en conejos, mediante la inducción de coagulación intravascular, lesiones semejantes a la glomerulonefritis proliferativa o membranosa, y Vassali-McCluskey (107, 108), previnieron los severos cambios proliferativos y el depósito de material en la membrana basal de los glomérulos de conejos con nefritis experimental, mediante la administración de Coumadin.

En experimentos similares en nuestro laboratorio, la administración de Coumadín no solo previno la aparición de la nefritis, sino que aún su administración después de haberse desarrollado la lesión, a juzgar por la aparición de proteinuria y uremia, provocó una evolución favorable en el uso de la enfermedad (109).

Kwaan, Humair y Potter, encontraron en ratas con nefritis causadas por polyanetolsulfonato, que inicialmente hay activación del sistema fibrinolítico, a pesar de lo cual en lesiones progresivas, se observan depósitos de fibrina, pero en lesiones avanzadas ya no pudieron demostrar actividad fibrinolítica (110).

Los trabajos en nuestro laboratorio en 14 pacientes nefróticos, comparados con individuos sanos, demostraron aceleración de la generación de la tromboplastina, aumento de niveles del factor VIII, aumento del fibrinógeno circulante, tiempos de protrombina acelerados y tromboelastogramas notoriamente anormales, lo cual revela una aceleración en la coagulabilidad de estos pacientes. Sin embargo, la presencia simultánea en dichos pacientes de tiempos de coagulación prolongados, en tubos siliconizados y disminución en la tolerancia a la heparina, indicarían una simultánea activación de factores antitrombóticos y quizás fibrinolíticos como mecanismos de compensación (111).

### **Biopsia renal.**

La consideramos de capital importancia, tanto para establecer la etiología, como para predecir la respuesta al tratamiento y fijar el pronóstico. Los riesgos son mínimos cuando el paciente es bien seleccionado y la técnica cuidadosa (112, 113). La consideramos contraindicada cuando hay evidencia clínica o de laboratorio de discrasia sanguínea; la uremia o la hipertensión maligna, constituyen contraindicaciones relativas (114).

### **Tratamiento.**

A menos que existan contraindicaciones formales, todo paciente con síndrome nefrótico primario se debe tratar con esteroides. El uso de glucocorticoides o ACTH se basa en las siguientes observaciones: a) Con frecuencia los esteroides producen diuresis, posiblemente al corregir un imbalance existente entre la secreción del glucocorticoides y aldosterona, b) Aumentan la filtración glomerular (94), c) Disminuyen la excreción de proteínas (115) y mejoran las lesiones histológicas, tanto al microscopio de luz como al electrónico, quizás por

la inhibición de la formación de anticuerpos. Con este tratamiento, los pacientes sin lesión glomerular evidente al microscopio de luz responden en forma excelente (grado III-IV); los pacientes con cambios membranosos responden en forma regular o buena (grado II a III); los pacientes con cambios proliferativos son los más resistentes al tratamiento (grado 0 a II), y los que presentan cambios mixtos responden en forma variable e impredecible.

Usamos como dosificación inicial 60 mgs. diarios durante un mes, aunque haya diuresis y disminución de la proteinuria precoces. Posteriormente la dosis diaria se disminuye en 10 mgs. cada semana, hasta llegar a una dosis de sostenimiento de 10 mgs. por día. Durante las 7 semanas siguientes se suprimen los corticoides un día la primera semana, 2 días la segunda, etc. Repetimos el mismo esquema si la proteinuria persiste. Si aún no hay mejoría insistimos con 10 mgs. al día durante 3 días de cada semana durante meses o años. Si se presenta una recaída de la enfermedad por debajo de un nivel crítico de dosificación, se debe mantener la dosis inmediatamente superior. Los pacientes se deben vigilar estrechamente durante el período de dosificación máxima: presión arterial, peso, balance de sodio, cloro, potasio, CO<sub>2</sub>, proteínas séricas, urea sanguínea y depuración de creatinina a intervalos semanales (116). Ocasionalmente los esteroides agravan el síndrome con aparición de hipertensión y uremia progresiva, no conociéndose aún si este efecto es debido a exacerbación de la lesión o a un desusado efecto de los corticoides. Tulgan y Garret (117), informan de 2 pacientes, quienes durante el tratamiento con esteroides por enfisema pulmonar y colitis ulcerativa respectivamente presentaron un síndrome nefrótico, con lesiones histológicas en el riñón sugestivas de glomerulonefritis aguda. Todos nuestros pacientes reciben un antiácido del tipo hidróxido de aluminio 4 veces al día e isoniazida (5 mgr/kg./día), como profiláctico siempre que la dosis diaria de corticoides exceda los 20 mgr.

Aunque se señala que el porcentaje (-19%-) de remisión completa en adultos con síndrome nefrótico tratado con esteroides es el mismo que el de las remisiones espontáneas (118, 119), en nuestra experiencia encontramos que en el grupo tratado con esteroides la incidencia de remisiones parciales es mayor. Para Adams y Maxwell, el porcentaje de resultados favorables, usando esteroides y/o inmunosupresivos, se eleva al 60% (120).

Usamos como diurético de elección la hidroclorotiazida (50-100 mgr./día); no recomendamos los diuréticos mercuriales por su toxi-

cidad en los pacientes con lesión renal (121). En nuestra experiencia son variables los resultados con las resinas de intercambio catiónico, el manitol o la aldactona-A. Algún paciente ocasional puede beneficiarse con la administración de 50 gr. de albúmina hiposódica combinada con 100 mgr. de hidrocortizida diarios. Recientemente Maher y Schreiner (122), han informado de la efectividad del ácido ethacrínico en pacientes con edema refractario y con depuraciones de creatinina inferiores a 4 litros por 24 horas (normal 120-150 lt./24 horas).

### **Dieta.**

Con frecuencia los pacientes nefróticos están en balance negativo de nitrógeno, el que se puede contrarrestar con dietas hiperprotéicas (123) siempre y cuando tengan una función renal adecuada; con dietas de 2-3 gr. de proteínas por kilo de peso corporal por día aumentan de peso y los niveles de seroalbúminas se normalizan, pero estas dietas son difíciles de compaginar con ingestiones de menos de 1 gr. de ClNa al día, que es imperativa en estos pacientes. El uso de fórmulas dietéticas especiales facilitan este fin (116). Durante la administración de esteroides o diuréticos se deben dar suplementos de ClK de 3-5 gr. al día. La retención uréica hace mandatoria la restricción de la ingestión protéica (0.5 gr. de proteínas/kilo/día) y el tratamiento entonces es el mismo que el de la insuficiencia renal, asegurándose que los pacientes reciban cantidades adecuadas de aminoácidos esenciales.

### **Antibióticos.**

Estos pacientes son bastante sensibles a las infecciones (124), quizás por hipogammaglobulinemia. El uso profiláctico de antibióticos debe condenarse por el peligro que representa la aparición de cepas bacterianas resistentes, pero las infecciones intercurrentes deben tratarse en forma racional y enérgica.

### **Actividad física.**

Como en la posición supina aumenta el flujo plasmático y la filtración glomerular, el reposo en casa es beneficioso en los períodos agudos de la enfermedad. El ejercicio moderado aumenta la síntesis protéica y tiene un efecto psicoterápico en los períodos de remisión.

## Terapéutica inmunosupresiva con citotóxicos.

Se ha usado desde 1954 con resultados variables (125). Como droga única o combinada con esteroides, se ha empleado la mostaza nitrogenada (126), la 6-Thioguanina (127) y recientemente la Ciclofosfamida (128, 129), la Mecloramina, el Clorambucil (129) y la Mercaptopurina (130). Los informes son fragmentarios y los resultados difíciles de evaluar por lo que no se puede dar un concepto definitivo en el momento actual.

Los resultados del tratamiento con Azathioprina o Imurán, son en el mejor de los casos, variables (120, 131) y se debe reservar inicialmente el uso de esta droga para tratar los pacientes que se muestren refractarios al uso de esteroides.

## Pronóstico.

La historia natural de la enfermedad se caracteriza por un curso crónico, prolongado, con exacerbaciones y remisiones. El médico debe estar preparado para enfrentarse a las numerosas alternativas del curso clínico, y a los problemas psicológicos del paciente y de su medio familiar y social.

## RESUMEN

Se hace una revisión de los conceptos actuales del síndrome nefrótico debido a la lesión renal primitiva y se presentan los conceptos etiopatogénicos que deben conducir a su terapéutica racional, a través de una revisión bibliográfica comprensiva.

## SYNOPSIS

The Current concepts of Nephrotic syndrome are presented and discussed and a comprehensive review of the literature given.

## REFERENCIAS:

- 1 Schreiner, G. E., *The Nephrotic Syndrome, Diseases of the Kidney*, page 353, Strauss, M. B., Welt, J. G., Little, Brown and Company, Boston, 1963.
- 2 Earle, D. P., Jennings, R. D. and Beonsk, M., A consideration of the histopathologic basis for the nephrotic syndrome, *Heart, Kindney and Electrolytes*, page 346, Friedberg, C. K., Rone and Stratton, New York, 1962.
- 3 Kark, R. M., Pirani, C. L., Pollak, V. E., Muehrcke, R. C. and Blainey, J. D. The Pephrotic Syndrome in Adults. A Common Disorder with Many Causes. *Ann. Int. Med.* 49: 751, 1958.
- 4 Ellis, A. Natural History of Bright's Disease. Clinical, Histological and Experimental Observations. I. Nephritis. II Essential Hypertension. III The vicious Circle in Chronic Bright's Disease. *Lancet* 1: 1-7, 34-36, 72-77, 1942.

- 5 Churg, J., Crishman, E., Goldstein, M. H., Yemis, S. L. and Porish, J. G. Idiopathic Nephrotic syndrome in adults. A study and classification bases on renal biopsies. *New England J. Med.* 272: 165, 1965.
- 6 Gregoire, F. and Gepts W. Quantitative histochemistry of the kidney in Masugi Nephrosis. *International Congress of Nephrol. Abstracts II Free Communications*, Washington, D. C. Sept. 25-30, 1966, pag. 202.
- 7 Lazerson, J., Goldin, M., Grossman, A. and Mandel, E. E. Urinary Anti-streptolysin-O in Children with Nephrosis *Clin. res.* 8: 288, 1960.
- 8 Liu, C. T., and McCrory, W. W. Autoantibodies in Human Glomerulonephritis and Nephrotic Syndrome. *J. Immunol.* 81: 492, 1958.
- 9 Lange, K., Gold, M. M. A., Weiner, and Simon, V. Autoantibodies in Buman Glomerulonephritis, *J. of Clin. Invest.* 28: 50, 1949.
- 10 Goodman, H. *Proceedings of the Ninth annual Conference on the Nephrotic Syndrome*, editel by J. Metcoff, New York National Nephrosis Foundation, Inc. p. 61, 1957.
- 11 Coons, A. H. and Kaplan, M. H. Localization of antigen in tissue cells. II Improvements in a method for the detection of antigen by means of flurescent antibody. *J. of Exp. Med.* 91: 1, 1950.
- 12 Eagle, H., Smith, D. and Vickers, P. The effect of combination with diazo compounds on the immunological reactivity of antibodies, *J. of Exp. Med.* 63: 617, 1934.
- 13 Mellors, R. C., Ortega, L. G. and Holman, H. R. Role of Gamma Globulins in Pathogenesis of Renal Lesions in Systemic Lupus Erythematosis and Chronic Membranous Glomerulonephritis, with an Observation of the Lupus Erythematous Cell Reaction. *J. Exper. Med.* 106: 191, 1957.
- 14 Burkholder, P. M. Complement Fixation in Diseased Tissues. I Fixation of Guinea Pig Complement in Section of Kidney from Humans with Membranous Glomerulonephritis and Rats Infected with antirat Kidney Serum. *J. Exper. Med.* 114: 605, 1961.
- 15 Ellis, H. A. and Walton, K. W. Variations in Serum Complement in the Nephrotic Syndrome and Other Forms of Renal Disease. *Immunology* 1: 234, 1958.
- 16 Lange, K., Slobody, L. B. and Wank, E. J. Experimental Glomerulonephritis: Relation of Antibody Titer, Complement Levels, and Clinical Course with and Without Therapy. *AMA. J. Dis. Child*, 92: 474, 1956.
- 17 Lange, K. *The Immunologic Basis of Glomerulonephritis and The Nephrotic Syndrome*. New York. *J. Med.* 57: 2095, 1957.
- 18 Lange, K., Strange, R., Slobody, L. B., Wenk, E. J. The Treatment of the Nephrotic Syndrome with Steroids in Children and Adults. *AMA. Arch. Intern. Med.* 99: 760, 1957.
- 19 Haman, R. and Overman, J. R. Cortisone effect on antibody levels in rabbits simultaneously immunized with serum albumin and sheep cells. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 84: 420, 1953.
- 20 Wawim, K. G., McKenzie, B. F., McGuckin, W. F., Brown, A. L., and Baggens-tross, A. H. The Effects of Heparin, Nictonic Acid and ACTH on Experimental Nephrosis. *Am. J. Med. Sci.* 245: 259, 1963.
- 21 Kay, C. F. The mechanism by which experimental nephritis is produced in rabbits injected with nephrotic duck serum. *J. Exper. Med.* 72: 559, 1940.
- 22 Baxter, J. H. and Goodman, H. C. Nephrotoxic Serum Nephritis in Rats. I. Distribution and Specificity of the Antigen Responsible for the Production of Nephrotoxic antibodies. *J. Exper. Med.* 104: 467, 1956.
- 23 Waugh, D. and More, R. H. Experimental Globulin Glomerulonephritis in Rabbits: Morphological and Functional Changes. *J. Exper. Med.* 95: 555, 1952.
- 24 Hess, E. V., Aswerth, C. I. and Ziff, M. Transfer of Autoimmune Nephrosis in Rats by Means of Lymph Node Cells. *Clin. Res.* 9: 48, 1961.
- 25 Wilson, S. G. F., Hackel, D. B., Horwood, S., Nash, G. and Heymann, W. Aminonucleoside nephrosis in rats. *Pediatrics* 22: 963, 1958.
- 26 Alexander, C. S. and Hunt, V. R. Evidence against immune mechanism in aminonucleoside nephrosis in rats. *J. Lab. and Clin. Med.* 62: 103, 1963.
- 27 Okuda, R., Kaplan, M. H., Cuppage, F. E. and Heymann W. Deposition of auto-logous gamma globulin in kidneys of rats with nephrotic renal disease of various etiologies. *J. Lab. Clin. Med.* 66: 204, 1965.

- 28 Muehrcke, R. C. The Finger Nails in Chronic Hypo-Albuminemia. *Brit. Med. J.* 1: 1327, 1956.
- 29 Schreiner, G. E. The Nephrotic Syndrome. *Diseases of the Kidney*, Strauss and Welt: Little, Brown and Co. Boston p. 371-375, 1963.
- 30 Cartwright, G. E., Gubler, C. J. and Wintrobe, M. M. Studies on Copper Metabolism. XI Copper and Iron Metabolism in the Nephrotic Syndrome. *J. Clin. Invest.* 33: 685, 1954.
- 31 Gitlin, D., Janeway, C. A. and Farr, L. E. Studies on Metabolism of Plasma binding. *J. Clin. Invest.* 35: 44, 1956.
- 32 Hawkins, J. A., MacKay, E. M. and van Slyke, D. D. Glucose Excretion in Bright's Disease. *J. Clin. Invest.* 8: 107, 1929.
- 33 Squire, J. R. The Nephrotic Syndrome. *Brit. Med. J.* 2: 1389, 1953
- 34 Woolf, L. I. and McC. Giles, H. Urinary Excretion of Aminoacids and sugar in the Nephrotic Syndrome: A Chromatographic Study. *Acta Paedial.* 45: 489,
- 35 Vere, D. W. and Walduck, A. Endogenous creatinine clearance and glomerular filtration rate. *Lancet* 2: 1299, 1964.
- 36 Brewer, D. Renal clearances of dextrans of varying molecular weights. *Proc. Roy. Soc. Med.* 44: 561, 1951.
- 37 Wallenius, G. Renal clearances of Dextrans as a measure of glomerular permeability. *Acta Soc. Med. Upsalien* 59: 1, 1954.
- 38 Spiro, D. The Structural basis of proteinuria in man. Electron microscopic studies of renal biopsy specimen from patients with lipid nephrosis, amyloidosis, and subacute and chronic glomerulonephritis, *Am. J. Path.* 35: 47, 1959.
- 39 Farquhar, M. Electron Microscopic Studies on the Renal Glomerulus in the Nephrotic syndrome. In Moyer, J. H. and Fuchs, M., (ed.) *Edema. Mechanisms, and Management.* Saunders, W. B., Philadelphia, Pa. p. 497, 1960.
- 40 Fiashi, E., Andres, G., Giacomelli, F., and Naecarato, R. Renal Histopathology in the Para-Nephritis Syndrome: Optical and Electron Microscopic studies of kidney biopsies. *Sc. Med. Ital.* 7: 639, 1959 (English edition).
- 41 Blainey, J. D., Brewer, D. B., Hardwicke, J. and Soothill, J. E. The Nephrotic Syndrome. *Q. J. Med.* 114: 699, 1961.
- 42 Hardwicke, J. Significance of quantitative and qualitative analysis of the proteinuria in the nephrotic syndrome. *J. Clin. Path.* 18: 559, 1965.
- 43 Joachim, G. R., Cameron, J. S., Schwartz, M. and Becker, E. L. Selectivity of protein excretion in patients with the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* 43: 2332, 1964.
- 44 Beechwood, E., Marchena, C. and Becker, E. L. Unpublished observations.
- 45 Hardwicke, J. and Squire, J. R. The relationship between plasma albumin concentration and protein excretion in patients with proteinuria. *Clin. Sci.* 14: 509, 1955.
- 46 Co Tui, Bartter, F. C., Wright, A. M. and Holt, R. B. Red. Cell Reinfusion and the Frequency of Plasma Donations: Preliminary reprint of Multiple Donations ei Eight Weeks by each of Six Donors. *JAMA.* 124: 331, 1944.
- 47 Weech, A. A. Dietary Protein and Regeneration of serum Albumin. *Bull. Hopkins Hosp.* 70: 157, 1942.
- 48 Goettsch, E. and Lyttle, J. Precipitin studies in nephrosis and nephritis. *J. Clin. Invest.* 19: 9, 1940.
- 49 Addis, T. Renal degenerations due to protein reabsorption by the kidney, *Stanford M. Bull.* 3: 67, 1945.
- 50 Charlwood, P. A. Sedimentation and diffusion of human albumins. 2. Nephrotic human albumins at a low concentrations. *Biochem. J.* 52: 279, 1952.
- 51 Luetscher, J. A. Jr. Electrophoretic analysis of plasma and urinary proteins. *J. Clin. Invest.* 19: 313, 1940.
- 52 Gitlin, D. An immunochemical study of the albumins of serum, urine, ascitic fluid and edema fluid in the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* 31: 225, 1952.
- 53 Freeman, T. and Joekes, A. M. Nephrotic proteinuria: a tubular lesion? *Act. Med. Scand.* 157: 43, 1957.
- 54 Metcalf, Pathogenesis of nephrotic edema. *J. Pediatrics* 58: 640, 1961.
- 55 Bland, W. H. The turnover rate of serum albumin in the nephrotic syndrome as determined by I 131 labeled albumin. *J. Lab. and Clin. Med.* 46: 747, 1955.

- 56 Gitlin, D. Metabolism of plasma protein in the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* 35: 747, 1955.
- 57 Kaitz, A. L. Albumin metabolism in nephrotic adults. *J. Lab. Clin. Med.* 53: 186, 1959.
- 58 Oliver, J., MacDowell, M. and Lee, Y. C. Cellular mechanism of protein metabolism in the nephron. I. The structural aspects of proteinuria, tubular absorption, droplet formation and the disposal of proteins. *J. Exp. Med.* 99: 589, 1954.
- 59 Oliver, J., Moses, M. J., MacDowell, M. and Lee, Y. C. Cellular mechanism of protein in nephron. II The histochemical characteristics of protein absorption droplets. *J. Exp. Med.* 99: 621, 1954.
- 60 Sellers, A. L. The mechanism and significance of protein excretion by the normal kidney. *Arch. Int. Med.* 98: 801, 1956.
- 61 Sellers, A. L., Katz, J. and Rosenfeld, S. Plasma albumin catabolism in experimental nephrosis. *Nature* 192: 562, 1961.
- 62 Katz, J., Bonorris, G. and Sellers, A. L. Albumin metabolism in aminonucleoside nephrotic rats. *J. Lab. and Clin. Med.* 62: 910, 1963.
- 63 Katz, J., Sellers, A. L., and Bonorris, G. Effect of nephrectomy on plasma albumin catabolism in experimental nephrosis. *J. Lab. and Clin. Med.* 63: 630, 1964.
- 64 Armstrong, S. H. Jr., Bronsky, D. and Hershman, J. The persistence in the blood of the reactive label of albumins, gamma globulins and globulins of intermediate mobility. *J. Lab. and Clin. Med.* 46: 857, 1955.
- 65 Kluthe, R. and Riebow, B. "Proteindiarrhoe" bei experimenteller Nephritis-Nephrose. *Klin. Woch.* 40: 801, 1962.
- 66 Kluthe, R., Iiem, H. H., Nussle, D. and Barandun, S. Enteraler Plasmaeiweissverlust ("Proteindiarrhoe") beim nephrotischen Syndrome. *Klin. Woch.* 41: 15, 1963.
- 67 Schein, A. H. and Tung, F. Appearance of parenterally administered protein in saliva. *Nature* 196: 1092, 1962.
- 68 Recant, L. and Riggs, D. S. Thyrod Function in Nephrosis. *J. Clin. Invest.* 31: 789, 1952.
- 69 Schreiner, G. E. *The Nephrotic Syndrome. Diseases of the Kidney.* Strauss and Welt: Little, Brown and Co., Boston, p. 363, 1963.
- 70 Rosenman, R. H. and Byers, S. O. Study of Possible Causal Role of Lipoprotein Lipase Deficiency in Nephrotic Hyperlipemia. *J. Clin. Invest.* 38: 1036, 1959.
- 71 Friedman, M., Rosenman, R. H. and Byers, S. O. The role of exogenous lipids in the hyperlipemia and hypercholesterolemia of nephrotic rats. *J. Clin. Invest.* 33: 1103, 1954.
- 72 Rosenman, R. H., Friedman, M. and Byers, S. O. Intestinal absorption of cholesterol by the nephrotic rats. *Circulation Research* 2: 256, 1954.
- 73 Byers, S. O., Rosenman, R. H. and Friedman, M. Hepatic synthesis of cholesterol and total lipids by the nephrotic rat. *Am. J. Physiol.* 182: 73, 1955.
- 74 Rosenman, R. H., Friedman, M. and Byers, S. O. The causal Role of Plasma Albumin Deficiency in Experimental Nephrotic Hyperlipemia and Hipercholesteremia. *J. Clin. Invest.* 35: 522, 1956.
- 75 Allen, J. C., Baxter, J. H. and Goodman, H. G. Effects of Dextran Polyvinylpyrrolidone and Gamma Globulin in the Hyperlipidemia of Experimental Nephrosis. *J. Clin. Invest.* 40: 499, 1961.
- 76 Thomas, E. M., Rosenblum, A. H., Lander, H. B. and Fisher, R. Relationships between blood lipid and blood protein levels in the nephrotic syndrome. *Am. Dis. Child.* 81: 207, 1951.
- 77 Fishberg, E. H. and Fishberg, A. M. The mechanisms of the lipemia of bleeding. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 25: 296, 1927.
- 78 Heymann, W. and Hacke, D. B. Role of Kidney in pathogenesis of experimental nephrotic hyperlipemia in rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 89: 329, 1955.
- 79 Heymann, W., Nash, G., Gilkey, C. and Lewis, M. Studies on the causal role of hypoalbuminemia in experimental nephrotic hyperlipemia. *J. Clin. Invest.* 37: 808, 1958.
- 80 Marsh, J. D. and Drabkin, D. L. Metabolic Channeling in Experimental Nephrosis. II Lipide Metabolism. *J. Biol. Chem.* 212: 633, 1955.



- 81 Marsh, J. B. and Brabkin, D. L. Experimental reconstruction of metabolic pattern of lipid nephrosis: key role of hepatic protein synthesis in hyperlipemia. *Metabolism*. 9: 946, 1960.
- 82 Byers, S. O., Friedman, M. and Rosenman, R. H. Hepatic synthesis of cholesterol in nephrotic rats. *Am. J. Physiol.* 173: 327, 1954.
- 83 Sodhi, H. S. and Kalant, N. Hyperlipemia of Antiserum Nephrosis. I. Rate of Synthesis of plasma Cholesterol. *Metabolism* 12: 404, 1963.
- 84 Malmendier, C. L. Tissue Distribution of C. 14 after the Intravenous Injection of Labeled Free Fatty Acids and Chylomicrons in Nephrotic Rats. *J. Clin. Invest.* 41: 185, 1962.
- 85 Goodrich, I. and Herms, W. S. Synthesis of Endogenous Cholesterol in Experimental Nephrosis. *Metabolism*. 13: 141, 1964.
- 86 Gutman, A. and Shafir, Adipose tissue in experimental nephrotic syndrome. *Amer. J. Physiol.* 205: 702, 1963.
- 87 Sodhi, H. S. and Kalant, N. Hyperlipemia of Antiserum Nephrosis. II Turnover of Plasma Cholesterol. *Metabolism*. 12: 414, 1963.
- 88 Gitlin, D. and Cornwell, D. Plasma lipoprotein in normal individuals and children with the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest.* 35: 706, 1956.
- 89 Gitlin, D., Cornwell, D. G., Nakasato, D., Oncley, J. L., Hughes, W. L. and Janeway, C. A. Etudies on the Metabolism of Plasma Proteins in the Nephritis Syndrome. II Lipo proteins, *J. Clin. Invest.* 37: 172, 1958.
- 90 Klahr, S., Bolaños, O., Tripathy K. Qualitative and quantitative analysis of urinary lipids in the Nephrotic Syndrome. *Int. Congress of Nephrol-Abstracts*. II. Free Communications. Washington. D. C., Sept. 25-30, 1966, pag. 222.
- 91 Squire, J. R., Blainey, J. D. and Hardwicke, J. The Nephrotic Syndrome. *Brit. Med. Bull.* 13: 43, 1957.
- 92 Leutscher, J. A. Jr. The effect of a single injection of concentrated serum albumin on circulating protein and proteinuria in nephrosis. *J. Clin. Invest.* 23: 365, 1944.
- 93 Leutscher, J. A. Jr. Problems of electrolyte and water balance in nephrotic syndrome. *AMA Arch. Int. Med.* 95: 380, 1955.
- 94 Wesson, L. G. Glomerular and Tubular Factorum in the Renal Excretion of Sodium Chloride. *Medicine*. 36: 281, 1957.
- 95 Epstein, F. H. Renal Excretion of Sodium and the Concept of a Volume Receptor. *Yale J. Biol. Med.* 29: 282, 1956-1957.
- 96 Leutscher, J. A. Piel, C. F. and Curtis, R. H. The Nephrotic Syndrome. *J. Chron. Dis.* 1: 422, 1955.
- 97 Leutscher, J. A. Jr. Neher, R. and Wettstein, A. Isolation of crystalline aldosterone from the urine of a nephrotic patient. *Experientias*. 10: 546, 1954.
- 98 Farber, S. J. and Soberman, Total body water and total exchangeable sodium in edematous states due to cardiac, renal or hepatic disease. *J. Clin. Invest.* 35: 779, 1956.
- 99 Freeman, M. A. Differential protein pattern in serum and edema fluid in patients with various causes of edema. *Act. Med. Scand.* 243: 153, 1956.
- 100 Courtis, F. C. and Morris. The exchange of lipids between plasma and lymph of animals. *Quarterly Jour. of Exp. Physiol.* 40: 138, 1955.
- 101 Marchena, C. and Becker, E. L. Upublished observations.
- 102 Beechwood, E., Eilers, E. and Becker, E. L. Upublished observations.
- 103 Sharnoff, J. R. and Page. I. H. Significance of Cryofibrin in fibrinogen-fibrin conversion. *J. Exper. Med.* 116: 687, 1962.
- 104 Lee, J. and McClusey, R. T. Immunohistochemical demonstration of the Retienloendothelial clearance of urinlatin fibrin aggregates. *J. Exper. Med.* 116: 611, 1962.
- 105 Lee, J. Antigen-antibody reaction in the pathogenesis of bilateral renal cortical nerosis. *J. Exper. Med.* 117: 365, 1963.
- 106 Vassali, P., Simon, G. and Rouiller, C. Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation. *Amer. J. Path.* 43: 579, 1963.
- 107 Vassali, P. and McCluskey, R. T. The pathogenic role of the coagulation process in rabbit Masugi Nephritis. *Amer. J. Path.* 45: 653, 1964.

- 108 Vassali, P. and McCluskey, R. T. The pathogenic role of fibrin deposition in immunologically induced glomerulonephritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 116: 1052, 1964.
- 109 Borrero, J., Todd, M., Becker E. L. Coagulation Studies in rabbits with mäsugi nephritis. *Int. Congress of Nephrol. Abstracts II-Free Communications, Washington, D. C. Sept. 25-30, 1966, pag. 162.*
- 110 Kwaan, H. C., Humair, L. M. Potter, E. V. Histochemical study of fibrinolytic activity in experimental nephritis in mice. *Int. Congress of Nephrol. Abstracts. II Free Communications, Washington, D. C., Sept. 25-30, 1966, pag. 226.*
- 111 Borrero, J., Todd, M. E. and Becker, E. L. Unpublished observations.
- 112 Becker, E. L. and Unger, A. M. Percutaneous Renal Biopsy. *Virginia Med. Monthly* 84: 432, 1957.
- 1113 Restrepo, C., Toro A., Borrero, J. Aspectos patológicos del síndrome nefrótico. *Estudio de 49 casos. Antioquia Médica, 15: 99, 1965.*
- 114 Borrero, J., Restrepo, C., Toro A. Alteraciones renales en un grupo selecto de pacientes hipertensos. *Antioquia Médica, 16: 649, 1966.*
- 115 Vernier, R. L., Worthen, H. G. and Good, R. A. The Pathology of the Nephrotic Syndrome, *J. Pediat.* 58: 620, 1961.
- 116 Becker, E. L. Treatment. E. L. Becker (ed.) 1: 78, 1964.
- 117 Tulgan, H. and Garret, J. J. Acute Glomerulitis with Nephrotic Syndrome Occuring during Steroid Therapy. *N. Y. State J. Med.* 63: 853, 1963.
- 118 Nesson, H. R., Sproul, L. E. Relman, A. S. and Schwartz, W. B. Adrenal Steroids in the Treatment of Idiopathic Nephrotic Syndrome in Adults. *Ann. Int. Med.* 58: 268, 1963.
- 119 Gotze, H., MacCaghey, W. T. E. and Somersley, R. A. Steroids in Treatment of the Nephrotic Syndrome in Adults. *Brit. Med. J.* 1: 351, 1964.
- 120 Adams, D. A., and Maxwell, M. H. Current Therapy of the Nephrotic syndrome in adults. *Int. Congress of Nephrol. Abstracts — II Free Communications, Washington D. C., Sept. 25-30, 1966, pag. 147.*
- 121 Freeman, R. B., Maher, J. F., Schreiner, G. E. and Mostofi, F. K. Renal Tubular Necrosis due to Nephrotoxicity of Organic Mercurial Diurectics. *Ann. Int. Med.* 57: 34, 1962.
- 122 Maher, J. F. and Schreiner, G. E. Studies on ethacrynic acid in patients with refractory edema. *Ann. Int. Med.* 62: 15, 1965.
- 123 Blainey, J. D. High Protein Diets in the Treatment of the Nephrotic Syndrome. *Clin. Sci.* 13: 567, 1954.
- 124 Hodges, R. Proceedings of the Sixth Annual Conference on the Nephrotic syndrome, edited by J. Metcoff, New York. National Nephrosis Foundation, Inc. p. 265, 1954.
- 135 Taylor, R. Proceedings of the Sixth Annual Conference on the Nephrotic syndrome, edited by J. Metcoff, New York. National Nephrosis Foundation, Inc. p. 245-247, 1954.
- 126 Schreiner, G. E. The Nephrotic Syndrome. *Diseases of the Kidney. Strauss and Welt: Little, Brown and Co., Boston, p. 402, 1963.*
- 127 Goodman, H. C. Current Studies on the effect of Antimetabolites in Nephrosis. Other Non-neoplastic Diseases and Experimental Animals. *Ann. Int. Med.* 59: 388, 1963.
- 128 Payet, M. Treatment of Nephrotic Syndrome in Adult. Africans with Cyclophosphamide. *Therapie* 19: 21, 1964.
- 129 Milliy, P., Sagrue, G. and Bariety, J. Immunosuppressive chemotherapy of nephrotic syndrome and certain types of glomerulonephritis. *Bull. Acad. Nat. Med. (Paris)* 149: 259, 1965.
- 130 Sharn, M. A. Mercaptopurine in the treatment of steroid resistant nephrotic syndrome. *New England J. Med.* 273: 943, 1965.
- 131 Pearl, M. A., Oelsner, T., and Burch R. Immunosuppressive drug therapy in the Nephrotic syndrome. *Int. Congress of Nephrol. Abstracts - II Free communications, Washington, D. C. Sept. 25-30, 1966, pag. 253.*

## LEIOMIOSARCOMA EN MIOMA UTERINO

Por Raúl Sánchez \*

No se ignora la extraordinaria frecuencia del leiomioma en el útero. El cambio sarcomatoso en estos tumores es por el contrario muy raro. Desde que Mayer en 1860 (1) describió un sarcoma uterino estudiado histológicamente por Virchow se han hecho numerosos estudios sobre el tema (2-10). En estos estudios se destacan las dificultades del diagnóstico clínico, los problemas del diagnóstico histológico, y las marcadas divergencias en la clasificación del leiomioma uterino, de tal manera que el asunto de la transformación maligna del leiomioma en el útero es todavía motivo de animadas controversias. Por esta razón, y por no haber encontrado en la literatura médica colombiana un estudio de conjunto sobre el particular, se decidió examinar el material estudiado en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad de Antioquia en el lapso comprendido entre 1944 a 1964. La presente comunicación tiene por objeto presentar los hallazgos del examen.

### CLASIFICACION Y SELECCION DEL MATERIAL:

Muchas de las discrepancias anotadas en el estudio del mioma maligno, son producto de la aplicación de un criterio impreciso en la selección de los casos. Así de 72 casos publicados por Evans (4), Corscaden y Stout (11) sólo aceptaron 13 como ejemplos de cambio sar-

\* Instituto de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Dirección actual: Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Oriente, Ciudad Bolívar, Venezuela.

comatoso en un mioma, y de la serie de 137 casos recogidos por Piquand (3), los mismos autores consideraron que sólo 31 satisfacían su rígido criterio. En el estudio histológico de los miomas por un observador casual, no es raro que los cambios considerados como sarcomatosos correspondan realmente a fenómenos degenerativos como hemorragia, degeneración mucoide, infartos; o a la hiperplasia causada por el embarazo. Otras veces se incluye en las series de leiomiomas, a tumores sarcomatosos del útero no realmente originados en el tumor benigno. Además del leiomiomasarcoma en mioma, se pueden presentar en el útero sarcomas mesenquimatosos, vasculares, lifomas, sarcomas no clasificados, y sarcomas metastásicos (8). Para la selección del material en este estudio, usamos el criterio de incluir sólo aquellos casos de tumor uterino que fueron enviados al laboratorio con el diagnóstico presuntivo clínico-quirúrgico de mioma, con o sin degeneración sarcomatosa, y que al examen macroscópico presentaban nódulos miomatosos circunscritos con o sin áreas de aspecto sospechoso. Aún así no puede descartarse por entero la posibilidad de que alguno de los casos seleccionados corresponda a leiomiomasarcomas originados en miometrio, sin tumor benigno previo, que crecieron en forma nodular.

Durante el lapso de 20 años que abarca el estudio, se examinaron en el Instituto un total de 2.758 miomas uterinos. De entre ellos se seleccionaron 31 casos de miomasarcoma de acuerdo con el criterio enunciado; esta cifra representa 1.12% del total de miomas y es bastante más alta que las cifras obtenidas por los autores que han estudiado un gran número de miomas. Novak y Anderson (6) por ejemplo dan una incidencia de 0.56% entre 6.981 miomas; y Vogt (12) trae 0.41% de 72.116 miomas. Sin embargo, la incidencia en series con menor número de casos es comparable a la de este estudio: Kelly y Cullen (13) 1.2%. Considerado en relación al total de tumores malignos del útero estudiados durante el mismo lapso, 3.594, se encontró que los 31 casos de sarcoma en mioma representan el 0.86%. En comparación, el número total de neoplasias uterinas malignas. Ober (8) ha estimado que entre el 50 a 70 por ciento de los sarcomas uterinos corresponden a degeneración sarcomatosa en mioma. En cambio la cifra obtenida en este trabajo fue de 48.4%, y explicamos la menor diferencia por el rígido criterio de selección que se usó.

#### EDAD Y RAZA:

La edad mínima en esta serie fue de 23 años, y la máxima de 70. El promedio de edad fue de 43.8 años, que está un poco por debajo

de la de 47.50 años demostrada por otros autores (10). La enfermedad es pues algo más frecuente antes de la menopausia entre nuestra población. No se tuvo en cuenta factores raciales en este estudio pues los datos en ese sentido fueron incompletos. Sin embargo, la mayoría de las pacientes eran de raza mezclada. No hay, por otra parte, evidencia de que el miosarcoma uterino tenga predilección especial por alguna raza (14, 13).

#### PARIDAD:

Los datos clínicos a este respecto fueron también muy deficientes, pero tal como lo afirman Spiro y Ross (10) la incidencia es sólo ligeramente más alta en la múltipara.

#### LOCALIZACION, TAMAÑO Y NUMERO:

De los 31 sarcomas 28 ocurrieron en el cuerpo uterino y tres en el cervix. El mayor número 11, estaba representado por masas nodulares situadas a la vez en posición subserosa, intramural, y submucosa; 8 eran submucosos, 7 intramurales, y 5 subserosos.

En 61.29% de los casos el sarcoma ocurrió en úteros polimiomatosos, y en 38.7% en úteros con un solo nódulo. El tamaño del sarcoma varió entre 1.2 cms. hasta 22 cms. de diámetro; el mayor número de tumores medían entre 10 y 15 cm. de diámetro.

#### DATOS CLINICOS:

Como puede suponerse, la transformación sarcomatosa de un mioma no se acompaña por lo general de una sintomatología característica que permita de por sí identificar el proceso. Se menciona sin embargo la tríada sintomatológica de tumoración abdominal, hemorragia vaginal, y dolor abdominal como sugestiva del cambio neoplásico. En esta serie los síntomas principales fueron así: Tumoración abdominal 24 (77.4%), hemorragia vaginal 21 (67.7%); dolor abdominal 12 (38.7%); flujo vaginal fétido 8 (23.8%); otros: Fiebre, anorexia, anemia, 7 (22.5%). Las dificultades diagnósticas quedan demostradas con el dato de que sólo 8 de los casos (25.8%), fueron correctamente diagnosticados clínicamente o durante el acto quirúrgico. Esta misma dificultad diagnóstica hace muy difícil precisar el tiempo de evolución del proceso y sólo es posible a veces establecer la de los miomas. No se ha encontrado relación entre la duración de estos y el cambio sarcomatoso.

## ANATOMIA PATOLOGICA:

### *Aspecto macroscópico:*

El sarcoma desarrollado sobre un mioma uterino frecuentemente no ofrece peculiaridades que permitan orientar el diagnóstico por el examen macroscópico, otras veces sin embargo el tumor tiende a aparecer como grandes masas nodulares entre las cuales se distingue una o varias zonas con aspecto distinto al usual de haces entrecruzados; tales áreas pueden ser de aspecto hemorrágico, mucoide, granujiento y blando, o con cavidad central de superficie irregular. Más frecuentemente el tumor se presenta bien encapsulado, pero ocasionalmente el cirujano puede encontrar masas de crecimiento rápido, adheridas a los órganos y estructuras vecinas; en estos casos el pronóstico es malo.

### CLASIFICACION HISTOLOGICA:

La división del leiomiomasarcoma uterino en grupos histológicos de acuerdo al pronóstico ha sido motivo de las más variadas controversias. Evans (4) fue uno de los primeros autores en proponer un sistema racional para determinar la malignidad de estos tumores y sus ideas recibieron por un tiempo amplia aceptación. Propuso este autor que la frecuencia de mitosis en el tumor guardaba relación con el grado de malignidad del mismo: 30 mitosis encontradas en 20 campos de gran aumento significan en este sistema un pronóstico. La experiencia ha demostrado que en general sí hay alguna correlación entre las mitosis y la naturaleza del tumor, pero el método es de difícil aplicación por la dificultad de regular las variables que lo afectan. Aaro (16) precisó el concepto de Evans, dividiendo los sarcomas en 4 grupos de acuerdo con el número de mitosis pero teniendo en cuenta también su grado de celularidad, pleomorfismo y anaplasia. Laberge (17) propuso un método de clasificación en 4 grupos similar al de Aaro. Todos estos métodos son de utilidad para comparar supervivencia pero en todos hay un grado notable de imprecisión dependiente de las variaciones e interpretación individual, que debe tenerse en cuenta. El material de este trabajo fue sometido al estudio independiente de 3 de los patólogos experimentados del Instituto para que lo clasificaran de acuerdo con uno de los tres sistemas mencionados; los resultados de la encuesta fueron así: Sistema de Evans: 5 de los 31 sarcomas fueron considerados de buen pronóstico. Sistema

de Aaro: Grupo I (buen pronóstico) 4 tumores; grupo II, 9 tumores; grupo III, 7; y grupo IV (mal pronóstico) 11 tumores. Sistema de Laberge: buen pronóstico 12; mal pronóstico 19. Como se ve hubo notable discrepancia del método de Evans con el de otros, pero los resultados de los sistemas de Aaro y Laberge fueron apreciablemente similares. No hubo en el grupo de tumores de esta serie ninguno con características de rabadomiosarcoma ni de sarcoma botrioides.

Spiro y Koss (10) han examinado nuevamente este asunto en su publicación reciente de 62 casos de leiomiomas uterino seguidos por lo menos durante 5 años. Estos autores prescinden enteramente del número de mitosis para la formación de sus cuatro grupos y prestan en cambio gran atención al grado de diferenciación o anaplasia de los tumores, y al tipo celular que los compone. La presencia de células gigantes multinucleadas, que para algunos autores representa sólo fenómenos degenerativos, es para otros o bien de significación indiferente, o de alta malignidad.

#### *SUPERVIVENCIA:*

No se pudo obtener datos de supervivencia en esta serie por falta de una organización de seguimiento de los pacientes. Es difícil por otra parte separar los datos de supervivencia de la literatura entre los de sarcoma en mioma y miosarcoma indiscriminado. Es la opinión general sin embargo, que los leiomiomas en miomas son de muy buen pronóstico si se los compara con el de los leiomiomas no originados en miomas. En este trabajo se encuentra una confirmación indirecta de esta afirmación en el hecho de que ninguno de los tumores presentó adherencia a otras estructuras durante el acto quirúrgico; tampoco se describieron metástasis, y no hubo recurrencias del tumor, hasta donde es posible establecerlo por el no retorno de los pacientes a consulta. La mayoría de los especímenes correspondió a histerectomías. Novak (18), Spiro y Koss (10), y otros autores hacen notar la benignidad de leiomioma en mioma uterino, especialmente cuando el tumor es bien diferenciado y no presenta adherencias a órganos y estructuras vecinas. Para el miosarcoma en general, los últimos dos autores dan una supervivencia a 5 años de casi 100% para el grado I; 20% para el grado II, y de sólo 40% para los grados III y IV. Estos últimos incluyen tumores muy indiferenciados como sarcoma alveolar, rabadomiosarcoma, sarcoma botrioides, etc., que rara vez ocurren en el sarcoma originado en mioma.

En los casos de miosarcoma en que se presenta recurrencia dentro de un plazo de 6 meses después de la extirpación, la supervivencia no alcanza por lo general a más de un año. En cambio en aquellos pacientes con intervalo libre más extenso la supervivencia a los 5 años puede ser hasta de 60%. Las metástasis del miosarcoma uterino, se hacen preferentemente a pulmón, cavidad abdominal, y huesos. Una vez que se presentan, la supervivencia no es por lo general mayor de 1 año (Friedell) (19) pero en la serie de Spiro y Koss (10), 6 pacientes, de un grupo de 24 con metástasis, vivieron entre 16 y 36 meses.

### RESUMEN

Se presenta un estudio sobre 31 casos de leiomiomas presuntamente originado en leiomiomas uterinos. La incidencia fue de 1.12% sarcomas entre 2.758 miomas, y de 0.86% para el grupo de 3.594 tumores malignos del útero estudiados en el Instituto de Anatomía Patológica de la Universidad de Antioquia durante un lapso de 20 años. El promedio de edad fue de 43.8. Veintiocho de los tumores ocurrieron en el cuerpo del útero y tres en el cervix. La localización fue mixta en 11 casos, submucosa en 8, intramural en 7, y subserosa en 5. El tamaño de los tumores varió entre 1.2 y 22 cms. de diámetro, y la mayoría (61%) se presentaron en úteros polimiomatosos. Los síntomas más frecuentes fueron tumoración abdominal, hemorragia vaginal, dolor, y flujo fétido. Ninguno de los tumores presentó adherencias a estructuras pélvicas; no hubo metástasis ni recurrencias, lo que confirma una vez más la baja malignidad de este tipo de tumor, si se lo compara con otras formas de sarcoma uterino.

### SYNOPSIS

Thirty one cases of leiomyosarcoma presumably arising in uterine myomas were studied. The incidence of sarcomas was 1.12% in relation to 3.594 malignant tumors of the uterus the incidence of sarcoma in myoma was 0.86%. Mean age of the patients was 43.8 years. Twenty eight of the tumors occurred in the body of the uterus, and 3 arose from the cervix. Eleven of the cases involved the whole thickness of the wall of the uterus, 8 were submucosal, 7 were intramural, and 5 subserosal. The size of the tumors ranged from 1.2 to 22 cm. in diameter; most of the sarcomas occurred in multinodular myomas. Principal symptoms were abdominal tumor, vaginal hemo-



rrhage, pain, and vaginal discharge. The low grade of malignancy of these tumors was again indicated by the lack of adherence to pelvic sutrutures and by the absense of metastasis and recurrences. The significance of the various methods of grading for these tumors was briefly reviewed.

#### REFERENCIAS:

- 1 Mayer, C. Einen Fall von Extirpation eines Medular-sarkoma aus der Gebarmutterhohle. Verhandl. de. Berl. Gesellsch f. Geburtsch. 120: 19, 1860.
- 2 Williams, J. W. "Contributions to the histologic and histogenesis of sarcoma of the uterus". Am. J. Obstetrics. 29: 721-764. 1894. (Citados por Boutselis).
- 3 Piquad, G. "Lessarcome de l uterus". Rev. Gynec. Chird. Abd. 9: 387-446. 1905. (Citado por Spiro-Koss).
- 4 Evans, N. "Malinagt myomata and related tumors of the uterus". Surg. Gynec. Obst. 30: 225. 1920. (Citados por Boutselis).
- 5 Kimbrough, R. A. "Sarcoma of the Uterus". Am. J. Obst. Gyn. 28: 723-730. 1934.
- 6 Novak, E. and Anderson, D. F. "Sarcoma of the uterus". Am. J. Obst. & Gyn. 34: 740-761. 1937.
- 7 Finn, D. F. "Sarcoma of the uterus". A review of thirty three cases. Am. J. Obst. & Gyn. 60: 1254-1262. 1950.
- 8 Ober, W. B. "Uterines sarcomas. Histogenesis and taxonomy". Ann. New York Academy of Sc. 75: 568-585. 1959.
- 9 Boutselis, J. G., Ullery, J. C. "Sarcoma of the uterus". Obst. and Gyn. 20: 23-25. 1962.
- 10 Spiro, R. H. and Koss, L. G. "Myosarcoma of the uterus". A clinico-pathological Study Cancer 18: 571, 1965.
- 11 Corscaden, J. A. and Singh, B. P. "Leiomyosarcoma of the uterus". Am. can J. Obst. and Gyn. 75: 149, 1958.
- 12 Vogt, M. E. Am. J. Obst. & Gyn. 5: 523, 1923. (Citado por Novak y Anderson).
- 13 Kelly, H. A., Cullen, T. S.: "Myoma of the uterus". Philadelphia 1909, W. B. Saunder. C<sup>o</sup>.
- 14 Herman, L. and Barrows, D. N. "Sarcoma of the uterus". Clinico pathologic study of 9 cases with review of the literature. Obst. Gynec. 6: 18-37. 1955.
- 15 Schiffer, M. A., Mackles, A. and Wolfer, S. A. "Reappraisal of the diagnosis in Uterine Sarcoma". Am. J. Obst. Gyn. 70: 521-39. 1955.
- 16 Aaro, L. A. y Col. "Leiomyosarcoma of the uterus". Am. J. Obst. and Gyn. 77: 1187-98, 1959.
- 17 Laberge, J. L. "Prognosis of the uterine leiomyosarcoma based on histopatholog criteria" Am. J. Obst. and Gyn. 84: 1833-37. 1962.
- 18 Novak's, S. N. Sarcoma of the uterus Gynecologic and obstetric pathology. Saunders Company, 235-47, 1963.
- 19 Friedell, G. H. "Long survival with metastatic uterine leiomyosarcoma" Am. J. Obst. Gyn. 83: 1579-1581, 1962.

## EPITELIOMA CALCIFICANTE DE MALHERBE

DANIEL RAMELLI (\*)

El epiteloma calcificante de Malherbe es una lesión tumoral, subcutánea, benigna, de crecimiento lento, generalmente única y asintomática. Es más común en gente joven y en cabeza, cuello y extremidades superiores. Mide de medio a 3 cms, pudiendo alcanzar tamaños mayores.

El diagnóstico patológico de "Epiteloma Calcificante", a pesar de sugerir un carácter maligno ha persistido por falta de mejor información sobre la histogénesis.

El presente trabajo consta de dos partes: Una revisión de la literatura con todos los conceptos histogenéticos e históricos, y un estudio clínico-patológico de 53 casos adoptando la nueva nomenclatura propuesta por Forbis y Helwig de *Pilomatrixoma*. (1)

### I — HISTORIA E HISTOGENESIS:

Malherbe y Chenantais (2) en 1880 describieron los primeros 18 casos ocurridos en un período de 15 años y consideraron que se originaba en las glándulas sebáceas.

En 1933 Ch'in (citado por Forbis) revisó la literatura mundial encontrando 116 casos; añadió 10 casos propios y opinó que se originaba en la piel o en sus apéndices. En el mismo año, Fink (citado

(\*) Depto. de Patología, Facultad de Medicina. Universidad de Valle, Cali, Colombia.

por Forbis (1) estableció la distinción con los quistes sebáceos y los clasificó en un grupo intermedio entre epiteloma y lo que llamó "ateroma unilocular". Pilomatrixoma.

En 1935 Sutton (9) (citado por Lever) consideró que estas lesiones provenían de restos de epitelio glandular sebáceo. En 1936 Coté (3) creyó que tenían un origen no bien determinado entre carcinoma basocelular y quiste epidérmico. King (4) en 1941 diferenció dos tipos de lesión uno originado en células basales relacionado con "carcinoma basocelular momificado" y otro sin estas células que denominó "quiste epidérmico momificado". Nuehlon (citado por Lever) en 1942 creyó también en la relación directa con los carcinomas basocelulares. Habría degeneración en vez de diferenciación celular. En 1943 Warvi y Gates (citado por Forbis (1) consideraron la posibilidad de que estos tumores resultaran de la calcificación de alguna variedad de quistes epidérmicos. Turhan y Krainer (citado por Forbis) y por otra parte Highman y Ogden (5) propusieron como punto de origen la matriz del pelo. Lever y Griesemer (6) en 1949 apoyaron esta teoría considerando la célula momificada como una forma de queratinización atípica y presentaron 15 casos con sus comentarios diferenciando los quistes epidérmicos calcificados. Las células basófilas y la ocasional presencia de melanina, según estos autores, permiten establecer grandes semejanzas con las células basales de la matriz del pelo; son menos maduras que éstas y no producen pelo sino masas irregulares de células pilosas inmaduras (células "sombra"). En 1954 Castigliano y Rominger (7) hicieron otra revisión de la literatura mundial reuniendo hasta esa fecha 243 casos. Adicionaron 3 más y presentaron los aspectos clínicos del problema. Hurley en 1955 (citado por Forbis (1) consideró el origen del epiteloma calcificante en los quistes epidérmicos, por las semejanzas de localización subcutánea y distribución. Hullet (8) en 1958 definió el origen en la matriz del pelo y separó un grupo de estos tumores en los cuales no se encontraron células escamosas ni focos de queratina, llamándolos Tricomatriomas.

Lever (9) clasifica el epiteloma de Malherbe en el grupo de tumores originados del germen epitelial primario con diferenciación haica estructuras pilosas.

Forbis y Helwig (1) en 1961 presentaron un estudio basado en 240 casos de los archivos del Instituto de Patología de las Fuerzas Armadas demostrando el origen en las células de la matriz del pelo por medios histológicos e histoquímicos. Con luz polarizada encontraron una birefringencia igual entre las células "sombra" hialianizadas y

la zona queratogena de la vaina interna del folículo piloso. El tumor se originaría en una célula primitiva que se diferencia hacia una célula semejante a las que componen la matriz del pelo y por esta razón crean el término latino *Pilomatrixoma*. Headington y French (10) establecieron una clasificación de los neoplasmas primarios del folículo piloso y consideraron el de Malherbe como derivado de la matriz pilosa.

En 1965 McGavran (11) con el microscopio electrónico, estudió las características ultraestructurales del proceso de queratinización del pilomatrixoma y demostró que las células basales se diferencian y queratinizan de manera análoga a las células que forman la corteza del pelo.

En 1966 Reed y Lamar (12) presentaron 14 casos del cuero cabelludo, de gran tamaño con invasión local pero sin metástasis que habían sido diagnosticados como carcinomas epidermoides en quistes sebáceos. Debido a que observaron diferenciación histológica hacia folículo piloso, semejante a lo que ocurre en el epiteloma calcificante benigno, los denominaron "Pilomatrixoma invasor". No creemos que esos casos correspondan al pilomatrixoma, que es una lesión esencialmente benigna en su historia natural.

### CONCEPTO HISTOLOGICO DEL FOLICULO PILOSO:

En la epidermis normal hay maduración hacia queratina blanda formando granos de queratohialina (estrato granuloso). Las células disminuyen de tamaño en este proceso. El pelo crece, gracias a la proliferación de las células de la matriz germinativa, por transformación gradual en queratina dura (zona queratogena), sin granos queratohialinicos, originándose la cutícula y la corteza. De la matriz se forma también la llamada vaina radicular interna que rodea el pelo en la parte más inferior del folículo, separándolo de la vaina radicular externa, resultante de la invaginación epidérmica. En la vaina interna (que consta de 3 capas) se observa queratohialina (trico-hialina) porque se produce queratina blanda (Fig. 1).

## II. — ESTUDIOS DE LOS CASOS.

### MATERIAL Y METODOS:

Se estudiaron 53 casos obtenidos de los archivos de los departamentos de Patología de los hospitales Universitarios del Valle (37

casos) y San Juan de Dios de Cali (16 casos) en el lapso comprendido entre Enero de 1955 y Agosto de 1966, se revisaron las preparaciones histológicas para confirmar diagnósticos. Se hicieron cortes seriados de cuero cabelludo normal para estudios comparativos. Se practicaron coloraciones especiales para demostración de queratina y otros aspectos de interés: Ziehl Nielsen, Gram, Schomore (ferricianuro férrico para demostración de grupos sulfhidrilo de la queratina dura) PAS, tricrómico y retículo, tanto en la piel normal como en algunos casos de tumor.

## RESULTADOS

34 casos pertenecían al sexo femenino y 19 al masculino.

La edad máxima en la presente serie fue de 75 años; la mínima de 4 años y la edad promedio de 23. El 50% de los pacientes eran menores de 20 años. No hay información exacta sobre aspectos raciales pero la mayoría eran mestizos y blancos. El tiempo de evolución máximo fue de 12 años en una niña de 13 años de edad con lesión localizada en la región temporal izquierda. La evolución menor fue de un mes en una niña de 12 años con lesión localizada en antebrazo.

El tamaño fluctuó entre medio y 8 cms, con un promedio aproximado de 1 y medio cms.

El síntoma clínico más importante fue el dolor pero se registró solamente en 7 casos.

El antecedente claro de trauma local en el sitio de la lesión sólo se comprobó en 3 casos. No parece ser este un hecho etiológico importante. En ninguno de los casos se encontró otra enfermedad cutánea o generalizada a excepción de un paciente en el cual se diagnosticó lepra lepromatosa.

Las características clínicas fueron siempre las de una masa subcutánea móvil, dura, no adherida a los planos profundos.

## LOCALIZACION

Las más comunes fueron: cuello (12 casos); brazo (11 casos); cara (7 casos); cuero cabelludo (4 casos); extremidad inferior (6 casos); región escapular (3 casos); antebrazo (3 casos); región lumbar (2 casos) y no precisado (5 casos).

Sólo en 5 casos procedentes de la consulta dermatológica, se hizo correctamente. Casi todos se diagnosticaron como quistes de diferentes variedades: sebáceos, epidermoide, dermoide, de inclusión, calcificado etc. En el cuello se confundió con linfadenitis, generalmente tuberculosa por el aspecto "pseudocaseoso" que se observó durante la extirpación. Otros de los diagnósticos fueron: hematoma calcificado, linfoma, fibrolipoma, fibroma oscificante etc.

Con respecto al número de casos se observó que 16 concurren en la primera mitad del período estudiado (1955-1961) y los demás, o sea las dos terceras partes, en la segunda mitad (1962-1966). Creemos que este mayor número de casos sea debido a que se solicitan estudios patológicos para más lesiones extirpadas no sospechosas de malignidad.

#### ASPECTOS PATOLOGICOS:

Macroscópicamente la lesión es bien limitada, con superficie externa bosalada, incompletamente encapsulada o desprovista de cápsula (Figuras 2 - 5). La consistencia varía entre firme, dura o pétreo y blanda o carnosa según la cantidad de calcio y queratina que contenga. La forma común es redondeada u oval. La superficie de corte no es homogénea: se aprecia una coloración grisácea de fondo, con estrias o áreas amarillentas, zonas granulares o francamente arenosas, en ocasiones con punteado blanquecino. Puede haber áreas rojizas o negruzcas debidas a hemorragia. En la maniobra de corte se advierte una sensación arenosa en algunos casos y ocasionalmente se encuentra osificación.

Microscópicamente el tumor está separado del corion o de la hipodermis por una delgada capa de conectivo fibroso a modo de pseudocápsula, sin contacto epidérmico, a no ser que haya ulceración. Consta de masas epiteliales o bandas de células orientadas de la periferia hacia el centro, con numerosos plegamientos en medio de un componente estronal. (Fig. 6). Las Células principales son pequeñas, basófilas con citoplasma escaso, débilmente eosinófilo y núcleo con cromatina finamente dividida y nucléolo pequeño visible. El contorno celular es poco aparente y se encuentran mitosis, recordando la morfología de la matriz pilosa.

Estas células sufren un proceso de maduración hacia las llamadas células sombra; en forma abrupta o a través de varias capas, (Fig. 7)

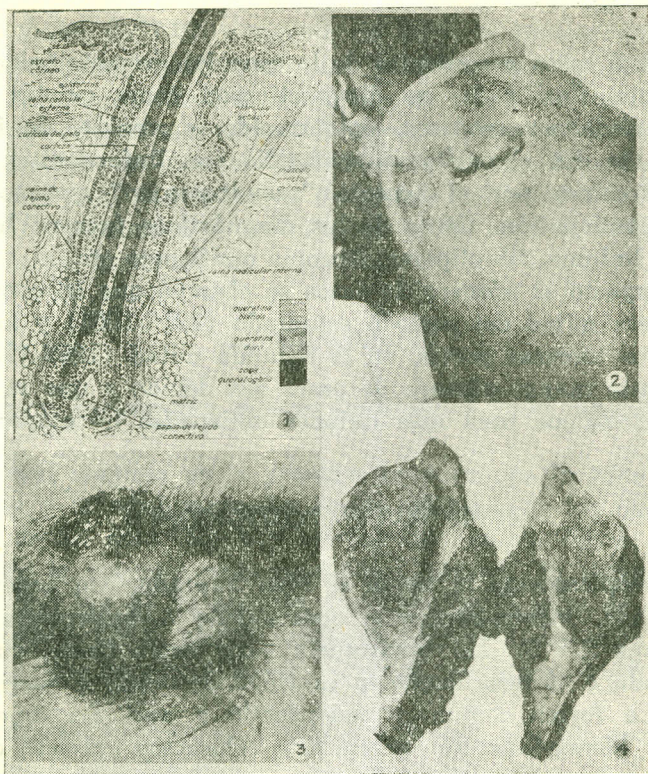


Fig. N° 1 - Representación esquemática del folículo piloso y relación con la epidermis. Obsérvese la distribución de la queratina dura en el pelo y blanda en la vaina radicular externa y en la epidermis. (Tomado de Ham, tratado de Histología. Interamericana. 1954, p. 436)

Fig. N° 2 - Tumorción localizada en la región deltoidea que fue considerada clínicamente como sarcoma en un paciente de 42 años que además tenía lepra lepromatosa. La biopsia fue informada como Epitelioma calcificante y se practicó una extirpación excesivamente amplia. (Fot. 4).

Fig. N° 3 - Ejemplo de una Pilomatrixoma localizado en la región ciliar derecha. Es una masa dura, lisa, móvil, bien delimitada, no ulcerada que provocaba ptosis palpebral. Se hizo una resección local simple.

Fig. N° 4 - Corte macroscópico del Pilomatrixoma extirpado al paciente de la fotografía 2. Nótese que el plano de resección sobrepasa el tejido subcutáneo comprometiendo una gran parte del deltoides. El paciente quedó con limitación funcional y deformidad física. Hubiera bastado una extirpación simple con límite estrecho. Se interpretó erróneamente el término "epitelioma" en el informe patológico y algunos signos de "periostitis" en la radiografía simple.

aumenta el citoplasma granular eosinófilo con límite neto, el núcleo pierde su basofilia, se hace picnótico y se rodea de un halo claro, quedando la célula de tamaño igual a la de origen. (En la epidermis hay disminución del tamaño y presencia de queratohialina). Se pueden formar algunas células sombra hialinizadas, convirtiéndose en una sustancia translúcida sin núcleo, comparable a la queratina de la raíz interna del pelo. Ocasionalmente se forman células semejantes a las escamosas (escamiodes) con gránulos de tricohialina indistinguibles de los de la raíz interna del pelo o se encuentran restos amorfos resultantes de células degeneradas.

En ocasiones las células sombra forman estructuras semejantes a los cortes transversales de folículos pilosos. (Fig. 8).

El estroma varía entre laxo o mixomatoso hasta denso colagenizado con áreas de infiltrado mononuclear e histiocitario escaso o con algunos polinucleares. Las células gigantes de tipo cuerpo extraño constituyen un componente casi invariable. Se pueden ver vasos dilatados de pared delgada que provocan hemorragias. La calcificación ocurre como depósitos amorfos o como punteado basófilo alrededor de células sombra o masas amorfas de queratina. Ocurre en un 80% de los casos. Sobre éstas áreas de calcificación distrófica puede haber metaplasia ósea. En algunos casos, se demuestra pigmento de tipo hemosiderina en el estroma y con menor frecuencia, melanina en las células basales. Por medio de la coloración de Ziehl Nielsesn se observa que la queratina del pelo y la del pilomatrixoma son ácido alcohol resistentes, no así la queratina blanda epidérmica. La coloración de ferricianuro férrico demuestra grupos sulfhidrilo en ambos tejidos y no en la queratina epidérmica.

#### COMENTARIO:

La revisión de la literatura demuestra la diversidad de conceptos histogenéticos hasta llegar a pensar con criterios más adecuados. A favor de un origen en células de la matriz pilosa hay hechos histológicos, histoquímicos y ultraestructurales:

1°— Las células basófilas del pilomatrixoma se tiñen de igual manera con hematoxilina eosina que las células de la matriz pilosa y morfológicamente se parecen 2°— Ambas poseen actividad mitótica. 3°— Ambas aumentan de tamaño antes de la transición queratínica. 4°— Ambas forman queratina dura a diferencia de la epidermis que forma queratina blanda. 5°— En ambas falta la capa granulosa como ocurre en la epidermis. 6°— En ambas se puede demostrar gru-



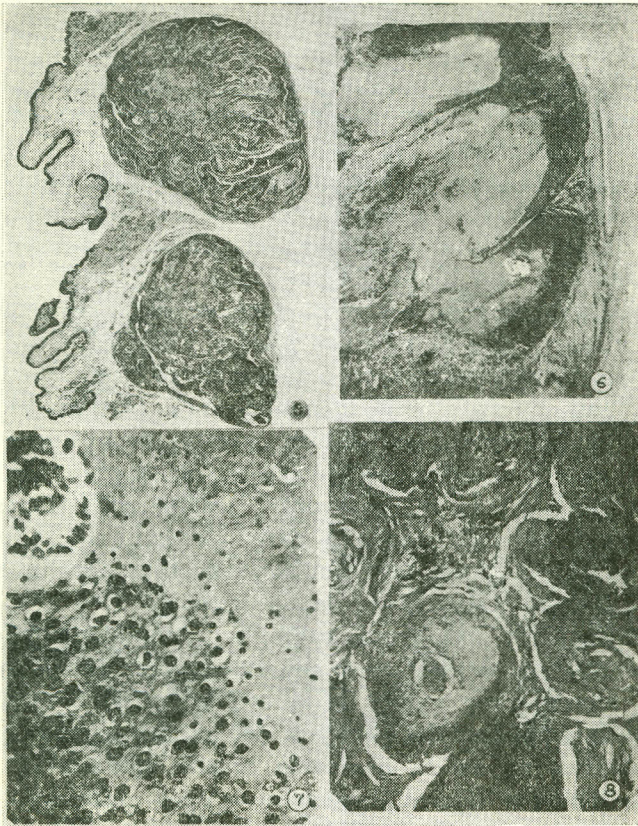


Fig. N° 5 - Fotografía de un corte microscópico panorámico en H. E. que muestra la delimitación neta con el corion, la ausencia de relación epidérmica y la distribución de células basales (áreas más oscuras) y células sombras o queratina (áreas más claras).

Fig. N° 6 - Detalle microscópico del borde de la lesión: hay delimitación neta con el tejido blando vecino. Se destacan tres áreas de transformación de células basales a células queratinizadas (sombra), con orientación de la periferia hacia el centro. (Coloración H. E. 10 x).

Fig. N° 7 - Detalle microscópico a mayor aumento, mostrando la transición de células basales a células sombra, sin disminución del tamaño de la célula y sin aparición de gránulos de queratohialina. Nótese que hay vasos sanguíneos dilatados con pared delgada.

Fig. N° 8 - Las células sombra se organizan formando elementos tubulares que recuerdan los cortes transversales de los folículos pilosos.

pos sulfidrilo no existentes en la queratina blanda. 7º— Al microscópico electrónico hay evidencia ultraestructural de semejanza en la forma de queratinización de las células basófilas tumorales y las células de la matriz pilosa. 8º— En ambos casos hay ausencia de puentes intercelulares. 9º— Con luz polarizada se ha visto birefringencia en la zona queratógena y la vaina interna de la raíz del pelo y en las células sombra hialinizadas.

Creemos que hay razones suficientes para aceptar el nombre de Pilomatrixoma propuesto por Forbis y Helwig basado en el nuevo enfoque histogenético. No significa esto que la matriz pilosa sea necesariamente el sitio de origen de todos estos tumores puesto que zonas tan ricas en ellos como el cuero cabelludo no son las de mayor incidencia. *Sería a partir de células primitivas que siguen una diferenciación hacia células de la matriz pilosa con queratinización atípica.* Según Lund, (13) podría considerarse como una anomalía de desarrollo lo cual estaría en relación con la alta frecuencia en niños y gente joven. Con esta nueva nomenclatura se evitan dificultades en la interpretación por parte del clínico no familiarizado con esta lesión.

El término "Epitelioma" resulta inadecuado para este tumor que se ha comportado como benigno y que se trata suficientemente con la excisión local simple (puede recidivar si se reseca parcialmente). Se evita también la necesidad de una nota explicativa en el informe del patólogo sobre su carácter benigno.

Uno de nuestros casos presentaba una tumoración de 6 cms. en la región deltoidea (Fig. 2) y con diagnóstico de posible sarcoma se tomó la biopsia. Ante el informe patológico de epitelioma calcificante de Malherbe fue sometido a una extirpación amplia hasta los planos musculares profundos dejando limitación funcional y deformidad. (Fig. 4).

El diagnóstico clínico, a excepción de los dermatólogos, rara vez se hace debido a la frecuencia relativamente baja y a la poca literatura e información disponible para el médico general o de otras especialidades, y también porque siempre se someten a estudio microscópico todos los "quistes" u otras lesiones "benignas", extirpadas.

En los tumores de mayor tamaño, la ulceración puede inducir a diagnóstico equivocado con carcinoma cutáneo. Sin embargo, la observación cuidadosa superficial puede permitir en algunos casos la identificación de puntos blancos que corresponden a calcificación o queratinización.

En la nueva Nomenclatura Sistematizada de Patología (14) editada por el Colegio Americano de Patólogos figuran ambas denominaciones y se agrupa con los tumores de células basales (Código 8110).

### RESUMEN Y CONCLUSIONES

La presente publicación consta de dos partes:

1. Revisión de la literatura y de los diferentes conceptos histogenéticos e históricos del epiteloma calcificante de Malherbe.
2. Estudio clínico patológico de 53 casos observados en la ciudad de Cali durante 12 años; 16 de ellos ocurrieron en la primera mitad de este período y 37 en la última mitad. La edad promedio fue de 23 años con máxima de 75 y mínima de 4.

19 casos fueron del sexo masculino y 34 del femenino. El tiempo de evolución fluctuó entre 3 meses y 12 años. En cuatro pacientes había lesiones múltiples. La manifestación clínica más importante fue el dolor en 7 pacientes. Hubo ulceración en dos. Los sitios de localización más frecuentes fueron cuello, brazo y cara.

Cinco casos fueron diagnosticados por dermatólogos y en los 48 restantes el diagnóstico clínico fue confundido con diferentes variedades de quistes u otras lesiones, incluyendo linfadenitis T.B.C.

Se destacan los problemas resultantes del uso poco adecuado del término "Epitelioma" para esta lesión benigna y se recomienda la denominación "Pilomatrixoma" introducida por Forbis y Helwig basados en el origen del tumor en células semejantes a las de la matriz pilosa. Se evitarían así dificultades en la interpretación de los informes patológicos, errores en la valoración del pronóstico y excesos perjudiciales en los tratamientos quirúrgicos.

### SYNOPSIS

This paper concerns with two topics: 1). A review of the literature with the different historical and histogenetic concepts about calcifying epithelioma of Malherbe.

2). A clinicopathologic study of 53 cases collected during a 12 years period in Cali, Colombia.

The average age was 23 years with maximum of 75 and minimum of 4. 19 cases were males and 34 were females. The evolution

of the lesions was between 3 months and 12 years. Multiple lesions were observed only in 4 patients. The most important clinical manifestations of this tumors were pain in 7 cases and ulceration in 2. The most frequent sites were the neck, the arm and the face. The correct clinical diagnosis was made in 5 cases observed by dermatologists. In the other 48, the diagnosis was confused with several types of cysts or other lesions including tuberculous lymphadenitis. Instead of the confusing term "epithelioma" for this benign tumor we recommend "pilomatrixoma" introduced by Forbis and Helwig based on a histogenetic criteria, in order to avoid misinterpretations in pathological reports, prognosis and surgical excisions.

#### REFERENCIAS:

- 1 Forbis J. R. and Helwing E. B.: Pilomatrixoma (Calcifying epithelioma). *AMA. Arch. Dermat.* 83: 606-618, 1961.
- 2 Malherbe A. et Chenantais J. (Citado Por 1). Note sur l'epitheliome calcifie des glandes sebacees.. *Progr. Med.* 8: 826-828, 1880.
- 3 Coté F. H.: Bening calcified epithelioma of the skin. *J. Path. Bacteriol.* 43: 575-586, 1936.
- 4 King L. S.: Mummified epidermal cysts (so called "calcified epitheliomas"). *Am. J. Path.* 23: 29-41, 1947.
- 5 Highman B. and Ogden G. E.: Calcified epithelioma. *Arch. Path.* 37: 169-174, 1944.
- 6 Lever W. F. and Griesmer R. D.: Calcified epithelioma of Malherbe. *Arch. Dermat. Syph.* 59: 506-518, 1949.
- 7 Castigliano S. G. and Rominger C. J.: Bening calcifying epithelioma of the skin. *AMA. Arch. Dermat. Syph.* 70: 590-600, 1954.
- 8 Hullet R. M.: Trichomatrioma: a clinical-pathologic entity separable from calcifying epithelioma of Malherbe. *AMA. Arch. Dermat.* 77: 285-296, 1958.
- 9 Lever W. F.: *Histopathology of the skin.* Philadelphia, Lippincott 3Ed. 1961, p. 473.
- 10 Headington J. T. and French A. J.: Primary neoplasms of the hair follicle. *AMA. Arch. Dermat.* 86: 430-441, 1962.
- 11 Mc. Gavran M. H.: Ultrastructure of pilomatrixoma (Calcifying epithelioma). *Cancer* 18: 1445-1456, 1965.
- 12 Reed R. J. and Lanar L. M.: Invasive hair matrix tumors of the scalp. *AMA. Arch. Dermat.* 94: 310-316, 1966.
- 13 Lund H. Z.: *Tumors of the skin. Atlas of tumor pathology. Sec. I. Fasc 2.* Washington. Armed Forces Institute of Pathology, 1957, p. 142.
- 14 *Sistemized Nomenclature of pathology.* Chicago. College of American Pathologists Ist. Ed. 1965, p. 116.

**CONSULTA DE LA PAREJA ESTERIL**

**HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAUL**

Esta consulta funciona dentro del Hospital Universitario San Vicente de Paúl, como parte de las actividades del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina. Está dirigida por el Dr. Leonidas Rodríguez, profesor del Departamento, quien se asesora del Dr. Byron Ríos, también profesor, y de los residentes de último año que cumplen una rotación definida por esa sección. Las parejas son enviadas por médicos de la ciudad y del Departamento a esta consulta, que cuenta con las facilidades modernas de diagnóstico que tiene el Hospital en general y con las demás que requieren los estudios especiales que en ocasiones se hacen necesarios, como culdoscopia, per-suflación, estudio de secreciones cervicales, de citología exfoliativa funcional, etc.

Las siguientes cifras dan una idea del movimiento de la consulta y de las principales entidades causantes de esterilidad en las parejas que están bajo control:

Número de historias hechas a pacientes	133
Número de historias revisadas	133
Número de consultas	638
Promedio de consultas por paciente	4.7

Las causas más comunes de esterilidad son, en orden descendente:

Factor tubario	60.8%
Factor masculino	16%
Factor hormonal (insuficiencia ovárica, ciclos anovulatorios, etc.)	10.3%
Tuberculosis genital	10.3%

La atención de las parejas se hace de una manera rápida, y los controles también se efectúan de manera preferencial.

Se solicita a los médicos interesados en referir estas parejas a la consulta de esterilidad que las envíen al Dr. Rodríguez, quien está diariamente, excepto los miércoles, en la consulta externa del Hospital, entre 11 y 12 del día.

HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN VICENTE DE PAULI

Esta consulta funciona dentro del Hospital Universitario San Vicente de Pauli, como parte de las actividades del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Facultad de Medicina. Está dirigida por el profesor Dr. Rodríguez, quien es asesor de la Facultad. El Dr. Rodríguez atiende personalmente a las parejas que se refieren a esta consulta, y de los resultados de éstas se envían por medio de la ciudad y del Departamento a esta consulta. Los resultados de las pruebas de diagnóstico que tiene el Hospital en general y con las de los estudios de esterilidad que en ocasiones se hacen en el laboratorio de citología, se envían a la ciudad de Bogotá para su estudio.

Los resultados de las pruebas de esterilidad en las parejas y de las pruebas de esterilidad en las parejas se envían a la ciudad de Bogotá para su estudio.

133	Número de parejas referidas a la consulta
133	Número de parejas referidas a la consulta
638	Número de parejas referidas a la consulta
47	Procedimiento de control por pareja

Las causas más comunes de esterilidad son en orden descendente:

80.8%	Factor tuberculoso
18%	Factor anatómico
10.3%	Factor hormonal (insuficiencia de la hipófisis, etc.)
10.3%	Tuberculosis genital